

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1914-1915. — N° 1

DES ICTÈRES CONSÉCUTIFS

AU TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

par le Salvarsan et le Néo-Salvarsan

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 24 décembre 1914

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

MARCEL ARCHIMBAUD

Né le 16 janvier 1888, à Fons (Ardèche)



SAINT-ÉTIENNE

IMPRIMERIE DE « LA LOIRE »

16, Place Marengo, 16

1914

THÈSE

POUR LE DOCTORAT

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1914-1915. — N° 1

DES ICTÈRES CONSÉCUTIFS

AU TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

par le Salvarsan et le Néo-Salvarsan

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 24 décembre 1914

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

MARCEL ARCHIMBAUD

Né le 16 janvier 1888, à Fons (Ardèche)



SAINT-ÉTIENNE

IMPRIMERIE DE « LA LOIRE »

16, Place Marengo, 16

1914

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ..... DOYEN.
J. COURMONT..... ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE, LÉPINE, PIERRET
BEAUVISAGE, LACASSAGNE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. TEISSIER.
Cliniques chirurgicales.....	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	BARD.
Clinique ophtalmologique.....	TIXIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	BÉRARD
Clinique des maladies nerveuses et mentales.....	FABRE.
Clinique des maladies des enfants.....	ROLLET.
Clinique des maladies des femmes.....	NICOLAS.
Physique médicale.....	LÉPINE (J.)
Chimie médicale et pharmaceutique.....	WEILL.
Chimie organique et Toxicologie.....	POLLOSSON (A.)
Matière médicale et Botanique.....	CLUZET.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	HUGOUNENQ.
Anatomie	MOREL.
Anatomie générale et Histologie.....	MOREAU.
Physiologie	GUIART.
Pathologie interne.....	TESTUT.
Pathologie et Thérapeutique générales.....	RENAUT.
Anatomie pathologique.....	MORAT.
Médecine opératoire.....	COLLET.
Médecine expérimentale et comparée.....	LESIEUR.
Médecine légale.....	PAVIOT.
Hygiène	POLLOSSON (M.)
Thérapeutique	COURMONT (P.)
Pharmacologie	Etienne MARTIN.
	COURMONT (J.)
	PIC.
	FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire.....	MM. DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx.....	LANNOIS.
Pathologie externe.....	VALLAS.
Maladies des voies urinaires.....	ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale.....	MM. BARRAL, agrégé
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN, —
Chirurgie infantile.....	NOVE-JOSSERAND, ag.
Accouchements	COMMANDEUR, —
Embryologie	LATARJET, —
Anatomie topographique.....	PATEL, —
Botanique	BRETIN, —
Chirurgie expérimentale.....	VILLARD.
Clinique infantile.....	MOURIQUAND.
Déontologie et médecine professionnelle.....	X...

AGREGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL.	LATARGET.	MOURIQUAND.	FROMENT.
COMMANDEUR.	BRETIN.	ARLOING (F.)	THEVENOT (Lucien)
NEVEU-LEMAIRE.	LERICHE.	GUILLEMARD	PIERY.
LAROYENNE.	THEVENOT (Léon).	POLICARD.	COTTE.
VORON.	TAVERNIER.	GARIN.	DUROUX.
NOGIER.	CADE.	SAVY.	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. NICOLAS, Président; P. COURMONT, Assesseur; GUILLEMARD et FAVRE, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON AMI F. G.

Sergent au 8^e Régiment d'Infanterie coloniale.

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546717_0043

A mon Président de thèse,

MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS

Professeur de Clinique Dermatologique.

AUX MEMBRES DE MON JURY

*A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Lyon
durant mes années d'externat et d'internat provisoire
(1908-1911)*

Monsieur le Professeur ROLLET.
Monsieur le Professeur BÉRARD.
Monsieur le Professeur GAYET.
Monsieur le Professeur NICOLAS.
Monsieur le Docteur LYONNET.
Monsieur le Professeur PAVIOT.

*A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Saint-Etienne
(1911-1914)*

Monsieur le Docteur BÉRARD.
Monsieur le Docteur MOREAU.
Monsieur le Docteur MARTEL.
Monsieur le Docteur GEREST.
Monsieur le Docteur BLANC.

INTRODUCTION

L'ictère du salvarsan, pour relativement rare qu'il soit, a été connu dès les débuts de la médication. Ehrlich avait d'ailleurs prévu les accidents du côté du foie. Ainsi qu'il l'avait noté dans ses contre-indications, et, à *priori*, cela ne devait pas surprendre : de la part d'un composé arsenical, il se doutait des accidents hépatiques.

Les premiers accidents dans lesquels l'atteinte toxique du foie a été incriminée n'ont pas été uniquement des ictères. M. Gaucher déclara, dès les débuts, que le salvarsan pouvait être un violent poison pour le système nerveux et aussi pour le foie; et il cita un cas de mort cinq jours après la deuxième injection, où l'on trouva, dans un foie gommeux, 15 milligrammes d'arsenic, alors que le chiffre total de l'arsenic contenu dans les viscères était de 19 milligrammes. M. Hallopeau, à l'Académie des Sciences (10 octobre 1911), présente un cas de mort où il accuse l'action du 606 sur le foie d'un éthylique.

M. Leredde, en 1912, rappelant un cas de M. Lévy (cas mortel chez un alcoolique), dit qu'il serait peut-être utile de doser l'urée des 24 heures, surtout chez les alcooliques, à cause des lésions latentes du foie.

Les premiers cas d'ictères bénins ont été publiés en Allemagne, en 1911, dans des observations très courtes et sobres de détails, mais où les auteurs attribuaient sans hésitation l'ictère à une action toxique arsenicale. Ces auteurs étaient Rille, Waelsch, Gernerich, Pinkus, Klausner. Ce dernier adopta l'explication pathogénique d'un ictère hémotogène, simple opinion nullement basée sur les recherches qui peuvent caractériser l'ictère hémolytique.

La même année 1911, M. Milian publie dans les *Annales des maladies vénériennes* six nouveaux cas et fait, à ce sujet, la première étude d'ensemble. Il note que la seule explication possible de ces ictères consécutifs au salvarsan est d'admettre une action toxique arsenicale. Ces ictères ne sont pas syphilitiques, car beaucoup de malades n'avaient présenté depuis longtemps aucun accident spécifique, et, dans plusieurs observations où l'ictère n'est survenu qu'après un certain nombre d'injections de salvarsan, celui-ci guérissait nettement les lésions syphilitiques. On ne pouvait penser à une infection provoquée par une faute de technique, car, sur une même série de malades, un seul était sujet à l'ictère et les autres étaient indemnes. On ne peut penser à un ictère catarrhal banal, qui coïnciderait par le plus grand des hasards avec l'injection arsenicale. Les premiers observateurs ont pu avoir cette opinion quand ils

ont rencontré leur premier ictère, mais, dès le deuxième cas, ainsi que le dit M. Milian, la corrélation a frappé leur esprit, et ils ont compris la relation de cause à effet sans être autrement surpris de cette parergie du médicament arsenical.

Une fois admise la cause toxique de l'ictère, on s'est demandé sur quel système le salvarsan porte son action : sur le sang ou sur le foie ? M. Milian a adopté l'opinion hémolytique soutenue par les Allemands et qui n'est basée à cette époque sur aucun fait : MM. Lévy-Bing et Durœur, et tout récemment M. Dujardin, de Bruxelles, ont recherché ce point de pathogénie, et, par l'examen du sang de leurs malades, ont conclu à un ictère uniquement hépatique sans aucune hémolyse globulaire.

Par son action sur le foie, le médicament arsenical, suivant l'intensité de cette action plus ou moins favorisée par l'état antérieur de cet organe, produit tous les intermédiaires entre les ictères légers et l'ictère grave. M. Milian, dès 1911, a distingué le subictère léger et passager, avec urobilinurie mais sans réaction de Gmelin, de l'ictère vrai du salvarsan, pareil à l'ictère catarrhal ; il a fait connaître en France le cas d'ictère mortel de Hoffmann. Mais ce cas n'est pas le seul. M. Rouvière, de Toulouse, publiant deux nouveaux cas d'ictères de gravité moyenne, donne un résumé des autres cas mortels — qui jusqu'alors paraissaient peu connus en France — de Lane, Hirsch, Rille, Séverin (deux cas). Cela fait donc six cas d'ictères graves, mortels, attribués par leurs auteurs au salvarsan, et nous en apportons un sep-

tième inédit dû au néo-salvarsan, observation que nous devons à l'obligeance de M. Ch. Laurent, de Saint-Etienne.

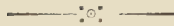
Cependant, les statistiques de mort par le 606 tiennent peu de compte de cette mort par lésion de la cellule hépatique. Dans une statistique de Leredde sur les morts des années 1910 et 1911, nous voyons le cas du seul Hoffmann — et encore l'auteur pose l'interrogation d'une coïncidence d'ictère grave —, bien que celui de Rille, admis par Ehrlich, ainsi que celui de Lane, aient déjà été publiés. Le même auteur fait entrer dans sa statistique de mars 1914, sur les accidents nerveux mortels, le malade de Hirsch, qui mourut dans des symptômes mêlés d'encéphalite et d'ictère grave. Seul, en France, Rouvière mentionne les six cas. Ces cas d'ictères mortels par le 606 paraissent donc, en général, peu connus, et partant peu discutés.

Nous ne connaissons qu'un auteur qui les ait niés d'emblée et, semble-t-il, *à priori*. C'est Wechselmann, à la Société de médecine berlinoise, les 4 et 11 mars 1914 (voir *Semaine médicale* du 18 mars 1914). Cet auteur, répondant à Lesser qui parlait des risques du foie, a traité de « coïncidences » les cas pareils à ceux de Séverin, dont l'un est cependant si bien étudié, et a dit que, pour sa part, il n'hésitait jamais à traiter avec les meilleurs résultats par le salvarsan « des malades porteurs de foies descendant jusqu'à l'ombilic et au delà ».

Le résumé de ce chapitre d'histoire est que tout le monde admet l'ictère bénin par intoxication.

L'ictère grave est beaucoup moins connu, mais il est également admis par la généralité des auteurs qui en ont discuté.

Ces données cliniques sont confirmées et corroborées par les recherches expérimentales de plusieurs auteurs, parmi lesquels nous citerons surtout MM. Morel, Mouriquand et Policard, de Lyon, qui ont montré, par l'analyse quantitative et l'étude des lésions produites dans le foie, l'hépatotropisme prédominant du salvarsan, contrairement aux idées de M. Mouneyrat qui admet surtout le neurotropisme alors que les auteurs lyonnais nient son existence.



DES ICTÈRES CONSÉCUTIFS

AU TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

par le **Salvarsan** et le **Néo-Salvarsan**

CHAPITRE PREMIER

Ictères bénins

Étiologie

L'ictère après le salvarsan (ou le néo-salvarsan) doit être considéré comme rare.

Klausner a observé ses quatre cas sur quelques centaines de malades (il ne précise pas) ; M. Milian l'a rencontré six fois sur 1.500 malades (1911), ce qui fait environ 0,4 pour cent. M. Covisa a observé deux cas sur 500 malades.

MM. Lévy-Bing et Durœux, deux cas également sur 550. M. Rouvière, à la clinique du professeur Audry, de Toulouse, n'en a vu que deux cas, dus au néo-salvarsan.

La plus forte série publiée est celle de M. Dujardin,

de Bruxelles, qui a observé vingt-cinq ictères bénins, tous dus au néo-salvarsan. M. Ch. Laurent, qui a bien voulu nous communiquer les observations inédites que nous publions, a observé, en deux années de pratique d'arsénothérapie, sur un total approximatif de mille injections intra-veineuses, trois ictères bénins, un ictère prolongé et un ictère grave suivi de mort.

Mais en regard de ces auteurs, d'autres ont pu faire des milliers d'injections sans qu'il survienne le moindre ictère, le moindre accident du côté du foie. Nous ne citerons, à ce point de vue, que la statistique actuelle de M. le professeur Nicolas, de Lyon, qui n'a eu aucun ictère, même le plus fugace, dans toute la durée de sa pratique, qui se chiffre maintenant par douze mille injections environ. On peut donc dire que c'est un accident rare. Mais leur nombre ne diminue pas avec le temps, à l'inverse des accidents nerveux qui, d'après la statistique de Leredde (janvier 1914), vont diminuant de fréquence, ce qui indique sans doute une connaissance différente des contre-indications.

L'âge auquel on observe l'ictère du salvarsan est l'âge moyen, de 15 à 30 ans le plus souvent, qui est l'âge de la syphilis ; pour la même raison, le sexe le plus atteint est le plus syphilitique : le sexe masculin.

Ces ictères sont-ils plus fréquents avec le salvarsan ou le néo-salvarsan ? Ce dernier semble avoir déjà provoqué plus d'ictères bénins, mais parmi les sept cas avec mort, un seul lui est dû.

Comme il résulte des expériences de M. Dalimier que le néo-salvarsan est hémolytique in-vitro et peut le devenir in-vivo, tandis que le salvarsan ne l'est pas, nous pensons que cette propriété ne peut que favoriser l'apparition plus fréquente des ictères consécutifs au néo-salvarsan.

La question des doses intervient-elle ? Elle a peu d'influence, car l'ictère est apparu aussi bien avec 0,25 centigrammes (dose parfois unique) qu'avec 0,60 centigrammes.

Le nombre d'injections — intra-musculaires ou intra-veineuses — n'a été d'aucune importance. Peut-être seulement les réactions symptomatiques ont été plus vives et plus rapides avec l'injection intra-veineuse. La répétition trop fréquente des doses semble devoir être incriminée.

Dujardin dit que les doses fréquemment administrées suivant la méthode de Ravaut (séries de dix injections à 0,60 centigrammes de néo-salvarsan, répétées tous les huit jours, par exemple), lui ont donné des ictères ou des subictères dans 20 % des cas ; cette fréquence nous paraît devoir être exceptionnellement rencontrée au moins pour les formes sérieuses ou véritablement graves. Les subictères légers et fugaces, si légers et si fugaces qu'ils peuvent passer inaperçus parfois, sont au contraire fréquents pour M. Queyrat, d'après ses déclarations à la Société de dermatologie du 2 juillet 1914. Rarement l'ictère survient à la toute première injection ; il se déclare de préférence à la 3^e, 4^e ou 5^e injection, spécialement dans les séries fréquentes, mais les

séries moins espacées peuvent aussi bien y conduire. Il y a comme une accumulation, une sommation d'effets (et c'est bien en faveur de l'intoxication), contrairement aux morts nerveuses, plus fréquente à la première injection (Leredde, 1914).

Mais, en général, ainsi que le remarquait déjà M. Milian en 1911, les malades ont montré de l'intolérance à la première injection, même de doses modérées : température élevée et prolongée, nausées, vomissements, diarrhée, collapsus, éruptions ou érythèmes, parfois des phénomènes nerveux plus ou moins graves.

Les antécédents morbides des malades ont beaucoup plus de valeur pour orienter l'intoxication du côté du foie : on tombe du côté où l'on penche.

Un médicament, toxique à une certaine dose, l'est alors pour la généralité des sujets ; si, au contraire, il est toxique pour tel ou tel organe de tels sujets et non pour tous les sujets, on peut dire que ces exceptions sont dues à des prédispositions individuelles. Ces prédispositions sont, en l'espèce, toutes les maladies, toutes les intoxications qui ont pu agir sur le foie. Les antécédents trouvés chez les malades où le salvarsan a provoqué l'ictère étaient : la *cholémie* familiale, l'*alcoolisme*, le paludisme, l'hémophilie, la fièvre typhoïde, la *tuberculose*.

La cholémie est fréquente (Milian), mais le terme est vague. L'alcoolisme est plus important. Quant à la tuberculose, on connaît ses atteintes sournoises du foie ; elle pouvait être incriminée comme cause prédisposante dans deux cas d'ictères mortels.

Le traitement antérieur peut-il influencer sur l'apparition de ces ictères ? Nous ne croyons pas que le traitement mercuriel ait jamais influencé ces accidents, contrairement à l'opinion de Wechselmann.

Souvent, remarque M. Dujardin, l'ictère s'est produit à brève échéance, après la cessation du traitement arsenical ; il survient alors brusquement (émotion, ponction lombaire et autres causes occasionnelles) et le plus souvent sans cause.

La seule chose importante, en somme, dans cette étiologie, ce sont les maladies antérieures du foie.

Il est évident, *à priori*, que les sujets de tels accidents sont des prédisposés. Mais la difficulté est justement de dépister à l'avance cette prédisposition.

Or il est de nombreux cas, tant parmi les ictères bénins que dans la série moins nombreuse des ictères graves, où rien cliniquement n'attirait l'attention du côté du foie et où l'accident seul est venu montrer la faiblesse de cet organe. Il faut alors, soit incriminer le foie *à priori* et croire à une atteinte cachée, soit parler d'idiosyncrasie, d'intolérance, de même qu'il existe une intolérance à d'autres médicaments, tels que l'iodure, et qu'on a vu des accidents très graves avec 0,50 d'antipyrine.

Symptomatologie

On a vu se produire, après le salvarsan et le néosalvarsan, tous les intermédiaires entre le subictère le plus fugace et le plus léger et l'ictère grave mortel.

On peut voir : soit un subictère léger et passager, sans réaction générale, soit un subictère avec réaction générale et température, soit l'ictère vrai du salvarsan, semblable à l'ictère catarrhal, et dont certains cas plus graves et plus prolongés forment un intermédiaire avec les véritables ictères graves qui ont entraîné la mort.

Chez certains sujets, à chaque injection, le soir ou le lendemain, s'établit un léger subictère, avec une minime fatigue générale, qui dure 48 heures, comparable au subictère « a crapula », qui survient chez les prédisposés. Dans l'urine, on peut trouver de l'urobiline, qui marque l'atteinte du foie. Le trouble est si peu de chose qu'on en tient peu compte pour les injections suivantes, qui reproduisent le même état, sans l'aggraver. Tel était un jeune malade de Leredde, et ce cas se présente peut-être relativement souvent, mais ce ne sont pas de ces cas qu'on publie. Nous pensons que cet état, si léger soit-il, doit attirer l'attention cependant, car rien n'indique que le foie, en une autre occasion, ne sera pas lésé davantage.

Le subictère peut s'accompagner de réaction générale et de température. L'accident arrive dans les deux ou trois premiers jours qui suivent l'injection (et cette injection, nous l'avons vu, n'est le plus souvent pas la première de la série).

Le malade commence par se sentir saisi de courbatures multiples et de faiblesse générale. Il est pris d'un état nauséux plus ou moins continu et de vomissements plus ou moins bilieux. Au temps où

l'on faisait des injections intra-musculaires, on notait une constipation réflexe ; mais une injection intra-veineuse peut s'accompagner de diarrhée, sans doute par élimination massive du composé arsenical. Bien entendu, la langue est saburrale et l'appétit remplacé par l'intolérance gastrique.

Au deuxième ou troisième jour apparaît un léger ictère, d'abord conjonctival, comme il est de coutume, puis attaquant le teint. Mais la peau est à peine colorée. Aucun signe, en général, d'intoxication biliaire : ni prurit, ni bradycardie. Ce subictère dure de trois à six jours : il s'efface peu à peu et laisse après lui « un teint terreux, vaguement jaunâtre » (Milian).

Les urines sont de couleur rouge, presque rouge cerise, pendant quelques jours, puis reprennent leur teinte normale. Elles n'ont pas la teinte bière brune des urines biliaires. De fait, on n'y trouve ni pigments, ni acides biliaires, mais ordinairement de l'urobiline. Le plus souvent, il y a également une albuminurie passagère, et, fait à noter, parfois très abondante, pendant 24 ou 48 heures.

Les fèces sont de coloration normale.

La T° est à 38, 38,5, parfois et passagèrement au-dessus. Elle dure quatre à cinq jours, moins longtemps qu'avec une injection intra-musculaire.

Le pouls, petit et dépressible, est de 110 à 130.

Tout est fini, en général, au bout de huit jours, sauf une légère fatigue et un peu d'amaigrissement.

Ce ne sont donc pas là des accidents graves par eux-mêmes ; seulement ils ont une valeur de pro-

nostic pour la suite du traitement. Les subictères, sans réaction de Gmelin, mais avec urobilinurie qui marque l'atteinte du foie, et sur la fréquence relative desquels Queyrat a attiré l'attention tout récemment, marquent l'atteinte du foie. Ce sont là des malades intolérants au 606, dit Queyrat, et chez lesquels il ne faut pas recommencer.

Nous en sommes maintenant à l'ictère vrai du 606, qui n'a pas été décrit nettement par les Allemands, mais l'a mieux été par les observations de M. Milian, de MM. Lévy-Bing et Durœux, de M. Dujardin, de Bruxelles.

La première fois que le cas s'est présenté aux observateurs, ils ont pu le prendre pour un ictère catarrhal en coïncidence tout à fait fortuite.

Mais, dès la seconde fois, on voit bien qu'il y a corrélation et que le salvarsan ne peut en être innocenté. Il ne survient pas après les injections intramusculaires, mais il survient après les injections intra-veineuses qui donnent une résorption plus massive.

Il débute à l'occasion de la troisième ou quatrième injection, plus ou moins rapidement après, et parfois on peut véritablement parler d'incubation. Cette incubation augmente souvent avec la gravité de l'ictère.

La symptomatologie est absolument calquée sur celle de l'ictère catarrhal.

Les prodromes durent trois ou quatre jours ; le malade est complètement inappétent, nauséux d'une manière persistante et pris de vomissements pendant au moins une demi-journée. La fièvre, dès le soir du premier jour, est à 40° ; le pouls est rapide.

Le malade se plaint de céphalées et d'insomnies. Il se plaint de douleurs dans les membres et de grande lassitude, comme si on l'avait roué de coups ; il a des bourdonnements d'oreilles et souvent des démangeaisons généralisées. L'état intestinal est soit de la constipation réflexe, soit, le plus souvent, de la diarrhée. Ces phénomènes s'atténuent au bout de deux ou trois jours, ou même disparaissent.

Le quatrième jour environ, le visage est congestionné, rouge brique spécial ; on l'a comparé au teint des Peaux-Rouges ou des enfants nouveau-nés.

Les yeux sont injectés, la conjonctive est semée de pinceaux vasculaires ou rouge diffus. Les urines deviennent rouge cerise et souvent il y a alors une albuminurie abondante et transitoire : Milian a pensé qu'il y a alors hémoglobinurie, mais il n'y a aucune preuve.

Bientôt, vers le cinquième jour, l'ictère s'installe avec son syndrome ordinaire. Le teint est jaune verdâtre. On a parlé de la rareté du prurit et de la bradycardie, mais ces symptômes d'imprégnation biliaire se voient cependant.

Le syndrome urinaire est le suivant : urines diminuées un peu, vertes par suite de la présence des pigments biliaries, décelés par la réaction de Gmelin. La réaction de Hay est aussi positive en général. Il y a constamment de l'urobiline. L'urée a toujours été trouvée diminuée (cas de M. Lévy-Bing, 9 gr. 23 par litre, pour une quantité de 800 cc. d'urine par jour), l'acide urique également. Les derniers symptômes marquent bien l'atteinte du foie. Il y a de l'albu-

mine, parfois une minime glycosurie (nous rappellerons que la glycosurie peut s'observer dans l'empoisonnement par l'arsenic minéral).

Telles sont les principales modifications urinaires ; on trouvera des analyses plus complètes dans les observations.

Les fèces sont, en général, décolorées, rarement de couleur normale.

Le foie a été trouvé petit par M. Milian ; pour les autres auteurs (Lévy-Bing, Covisa, Rouvière, Dujardin), il est ordinairement augmenté, plus ou moins douloureux.

La rate est augmentée de grosseur pour M. Milian ; cet auteur a également signalé une sensibilité douloureuse particulière de certains points de l'abdomen : creux épigastrique, régions épigastrique et appendiculaire.

La T°, après l'élévation des premiers jours, oscille ordinairement autour de 38° dans les cas ordinaires. L'état général est caractérisé par un abattement persistant et un amaigrissement rapide.

L'examen du sang à la période d'état (point très intéressant au point de vue pathogénique) a été pratiqué par Lévy-Bing et Durœur, de Paris ; Dujardin, de Bruxelles, et M. Ch. Laurent.

Ces auteurs ont trouvé des pigments biliaires et de l'urobiline dans le sérum, et surtout ils ont constaté l'absence complète des symptômes sanguins qui caractérisent l'ictère hémolytique : pas d'hématies granuleuses, la résistance globulaire est augmentée au lieu d'être diminuée ; pas d'auto ni d'hétéro-

agglutination des hématies, pas d'auto-hémolysines ni d'iso-hémolysines.

Vers le treizième ou quatorzième jour, une amélioration commence ; le teint verdâtre se mue en jaune.

Les selles deviennent jaunes, comme celles des nourrissons. Vers le quinzième jour environ, il se fait comme une crise urinaire ; le malade se met à uriner quatre litres dans sa journée.

La convalescence a toujours été longue, avec un peu d'hypothermie, avec un amaigrissement qui ne manque pas d'atteindre plusieurs kilogrammes.

Le pronostic de cette forme peut donc encore être considéré comme bénin.

Mais pour le pronostic éloigné, ainsi que le remarque Dujardin, les malades sont moins aptes à subir un nouveau traitement, et peut-être l'hépatite due au médicament arsenical peut-elle amorcer une localisation hépatique due à la syphilis.

M. Ch. Laurent a observé trois cas d'ictères sur des malades d'âge moyen, qui répondent absolument à la description clinique que nous avons donnée. Ils ont ceci de particulier, c'est d'avoir été tardifs, l'un est survenu quatre mois, l'autre cinq mois après : le dernier est survenu immédiatement après les injections de néo-salvarsan (0,60 centigrammes chaque fois et répétées trois fois à huit jours d'intervalle). On pourra objecter que chez deux de ces malades — des femmes — il y a eu simple coïncidence : ceci est fort possible ; mais à côté des autres cas rapportés par lui, ces coïncidences deviennent

fort troublantes. Peut-être sera-t-on surpris du nombre relativement élevé de ces accidents hépatiques observés par M. Ch. Laurent ; ils sont peut-être dus à l'alcoolisme, si développé dans la région stéphanoise où la consommation du vin est particulièrement élevée.

Il est des cas où la durée plus prolongée, la température plus élevée et cédant lentement, où l'état général et la réaction hépatique sont tels qu'ils donnent vraiment à un moment donné l'impression du danger. Ces cas, plus graves que l'ictère catarrhal ordinaire, et dont nous publions trois observations sous l'étiquette : « Hépatites graves ou d'évolution prolongée », forment une véritable transition qui nous conduit aux véritables ictères graves suivis de mort.

CHAPITRE II

Pathogénie

La pathogénie de ces ictères est-elle hémolytique ou hépatique ? Sur quel système le salvarsan porte-il son action ? M. Fiessinger note que les intoxications ictérogènes, et nommément l'intoxication par le salvarsan, portent leur action sur le foie et le sang. Cliniquement, il semble bien que le subictère, avec urobilinurie sans cholurie, avec des matières non décolorées ou, au contraire, plus colorées que d'habitude, sans prurit ni bradycardie, ni signe d'insuffisance hépatique, puisse être d'origine hémolytique. D'autant plus que des recherches expérimentales de M. Dalimier montrent qu'en effet, dans de certaines conditions, le néo-salvarsan peut produire des phénomènes d'hémolyse. Mais la preuve clinique certaine n'a pas été faite. Ni dans les subictères et moins dans les ictères vrais, on n'a constaté d'hématies granuleuses, non plus que la fragilité des hématies, ni hémolysines dans le sérum. Tout, au contraire, montre l'origine hépatique de ces ictères : non seulement l'absence maintes fois constatée des caractéristiques sanguines de l'ictère hémoly-

lytique, mais le tableau clinique tout entier. Un ictère franc, avec matières décolorées (le plus souvent), cholurie, prurit, bradycardie, gros foie et rate normale, résistance globulaire augmentée, absence d'anémie, avec des signes d'insuffisance hépatique plus ou moins complète, tout ce tableau est nettement celui de l'ictère hépatique. Une autre série d'arguments est puisée dans les lésions constatées à l'autopsie des ictères mortels et dans l'hépatotropisme, expérimentalement prouvé, du salvarsan et de ses dérivés.

Aussi nous concluons, avec MM. Lévy-Bing et Durœux et avec M. Dujardin, de Bruxelles, à l'origine hépatique de ces ictères.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

Ictères bénins

Nous donnons ici seulement les plus typiques des observations publiées et non pas la totalité des cas, ce que nous ne saurions prétendre et ce qui surtout nous paraît inutile.

OBSERVATION I (inédite)

due à l'obligeance de M. le docteur Ch. LAURENT, à qui nous devons également l'idée de ce travail.

X..., âgée de 33 ans.

Syphilis en juin 1913. — Soignée au pavillon 14, à l'hôpital de Bellevue.

Le traitement a consisté en trois injections intra-veineuses de néo-salvarsan (méthode Ravaut 0,60).

Les urines, examinées chaque fois à l'acide azotique, n'ont jamais rien présenté d'anormal.

En octobre, la malade, qui n'avait jamais eu d'ictère antérieurement, présente un syndrome clinique complet d'ictère infectieux de moyenne intensité, qui disparaît après 8 jours de régime lacté.

Décoloration des fèces (pigments biliaires dans les urines) ; la fièvre n'a jamais dépassé 38° 5. Guérison complète.

OBSERVATION II (inédite)

due à l'obligeance de M. le docteur Ch. LAURENT.

X..., âgée de 30 ans (tuberculose du sommet droit, syphilis récente, roséole).

Traitement : 3 injections de néo-salvarsan de 0,60 centigrammes (méthode Ravaut) faites sans incident au mois de janvier 1914. Pas de troubles urinaires.

En juin 1914, la malade entre dans le service du docteur Magdinnier avec un syndrome d'ictère infectieux complet (ictère, pigments dans les urines, température...), sans coliques hépatiques et qui guérit en quinze jours environ.

OBSERVATION III (inédite)

due à l'obligeance de M. le docteur Ch. LAURENT.

X..., âgé de 20 ans, entre le 20 mars 1914, pour une syphilis récente, roséole, plaques muqueuses. On note à l'entrée une légère teinte subictérique des conjonctives. Les urines n'ont pas de pigments biliaires, mais la réaction de Hay est positive. On fait, en raison de ce léger subictère, une injection de 0,10 de néo-salvarsan (méthode Ravaut).

Le lendemain, l'ictère s'est considérablement accentué, les matières deviennent décolorées, les urines sont forte-

ment pigmentées et le régime lacté, les lavements froids font cesser cet ictère en quatre semaines. Le mercure a été donné à très faibles doses pendant ce traitement diététique, mais malgré les succès publiés de la thérapeutique arsenicale, on a laissé le néo-salvarsan : la première injection avait trop nettement accentué le léger subictère syphilitique.

OBSERVATION IV

(KLAUSNER, cas 1.)

Homme de 41 ans, porteur d'une roséole de retour. Le 21 octobre 1910, il recevait 0,60 de 606 intra-musculaire, méthode Blaschko.

Le même jour et le jour suivant, la T° s'élevait à 38,2, grand abattement. Le 23, vomissements, diarrhée et apparition d'une coloration jaunâtre évidente des téguments et des conjonctives qui, après quelques jours, s'effaça progressivement. Dans l'urine, très forte réaction de l'urobiline avec épreuve de la fluorescéine (alcool amylique et solution de fluorure de Zⁿ ammoniacal).

OBSERVATIONS V et VI

(KLAUSNER, cas 2 et 3.)

Jeune patient de 21 ans, avec plaques muqueuses, et jeune malade de 19 ans, atteinte d'accident initial, qui reçurent tous deux, le 9 janvier 1911, respectivement 0,20 et 0,40 de salvarsan dans la même solution.

Chez les deux survinrent, peu après l'injection, des manifestations bruyantes sous forme de frissons. T° à 40, collapsus, pouls très petit et fréquent, vomissements et

dyspnée ; les troubles, rapidement terminés, furent remplacés, le jour suivant, par un ictère qui, surtout chez la jeune fille, atteignit un degré assez marqué.

Dans l'urine, excepté l'urobiline, aucun pigment biliaire, mais, par contre, il existait chez les deux patients une grande quantité d'albumine qui, dans le cours de la journée suivante, disparut alors que survint l'ictère.

OBSERVATION VII

(KLAUSNER, cas 4)

Le 4^e cas concerne un homme de 32 ans, atteint de gomme syphilitique, qui reçut, le 1^{er} février 1911, une injection intra-musculaire de 0,60 de salvarsan, procédé Blaschko, et chez lequel, tout à coup, le 15 février, c'est-à-dire quatorze jours plus tard, s'installa un ictère assez accentué et de plus en plus. L'urine, foncée, jaunâtre, analysée le même jour, renfermait, outre une grande *quantité d'urobiline*, de la *bilirubine* révélée par la réaction de Gmelin.

OBSERVATION VIII

(M. MILIAN.)

B..., 23 ans 1/2, étudiant en médecine. Chancre de 15 jours ; 606 en injections intra-veineuses : 5 juin 1911, 0,30 ; 10 juin 1911, 0,35 ; 17 juin 1911, 0,40 ; 24 juin, 0,60.

Toutes les injections furent bien supportées, sauf la dernière, le lendemain de laquelle se produisit un état nauséeux avec deux vomissements mêlés de bile. Le même lendemain, 25 juin, apparut un ictère qui fut révélé au malade par ses autres camarades. Il ne s'agissait que d'un

ictère assez léger, que lui-même n'avait pas remarqué et qui était surtout visible aux conjonctives, et *dura seulement* quatre ou cinq jours. Les urines étaient couleur acajou, les matières n'étaient pas décolorées.

Le 8 juillet, c'est-à-dire quatorze jours après l'injection, cet étudiant venait me voir et me rapportait les détails ci-dessus.

Sujet *normalement cholémique*, il l'était à ce moment. Il avait bon état général et se plaignait seulement d'un appétit exagéré, ce qui l'obligeait à « prendre des suppléments au restaurant ».

OBSERVATION IX

(M. MILJAN.)

G..., capitaine, âgé de 40 ans ; syphilis datant de 9 mois ; pas d'accidents.

A reçu, au Val-de-Grâce, le 6 mai 1911, une injection intra-veineuse de 0,60 centigrammes qui a provoqué des phénomènes nerveux extrêmement graves, qui seront décrits ailleurs. A sa demande, je lui fais avec précaution un traitement au salvarsan, cinq injections à doses faibles, étant donné les accidents antérieurs. Salvarsan en injections intra-veineuses : 12 juin 1911, 0,20 ; 19 juin, 0,30 ; 26 juin, 0,40 ; 3 juillet, 0,25 ; 10 juillet, 0,30.

Toutes ces injections furent bien supportées, sauf la première qui fut suivie de frissons et de fièvre pendant la nuit, avec tête lourde le lendemain matin, et la quatrième qui, bien que de 0,25 seulement, fut suivie d'une fièvre qui dura trois jours, accompagnée de nausées, d'anorexie, avec douleurs dans la région du foie, d'urines rouges et de subictère.

Le 3 juillet, il ne restait pas de traces appréciables de subictère. Cette injection avait provoqué, pendant son

administration, un peu de congestion au visage, ainsi que du ralentissement avec défaillance du pouls, c'est-à-dire des phénomènes attribués à la solution acide ou insuffisamment alcaline.

OBSERVATION X

(M. MILIAN.)

L..., 30 ans. Syphilis de 18 mois ; syphilides érosives récidivantes de la langue, malgré le mercure.

Le 12 octobre, injections intra-musculaires de 0,70 de 606, précipité de Wechsellmann.

Le 15 octobre, le malade, outre la douleur lombaire, a une anorexie absolue, avec langue très chargée, constipation opiniâtre, subictère marqué aux conjonctives, la peau étant à peine colorée, altération des traits. Le pouls est rapide, à 120 debout.

Le 20 octobre, l'état général est meilleur ; le subictère est presque disparu. Il a duré cinq jours.

Il s'agissait d'un homme solide, au teint coloré, mais manifestement alcoolique, comme en témoignent de nombreux stigmates.

OBSERVATION XI

(M. MILIAN.)

Syphilis de 20 ans ; 40 ans d'âge.

Wassermann + + + le 16 septembre 1910.

19 septembre 1910. — 606 Hg, 0,52 précipité de Wechsellmann intra-musculaire.

20 septembre. — T° 37,8 le soir.

21 septembre 1910. — La nuit a été bonne, mais il y a anorexie complète avec état nauséeux, de la constipation, le pouls est à 112, grand abattement, dépression avec courbature.

T° 37,4, le matin ; 38,8, le soir.

22 septembre. — N. 37,6 ; s. 38,8 ; constipation malgré lavement.

23 septembre. — 37,5 — 38 ; la constipation persiste.

24 septembre. — 37,6 — 37,7 ; constipation.

Toutes les nuits, transpirations abondantes. L'anorexie est toujours absolue. Langue un peu saburrale. *Teint jaune avec subictère conjonctival*. — Pas d'albumine, mais urines très colorées, avec Gmelin positif. Pouls, 120. Il y a quelques taches purpurines aux membres inférieurs. — Le 17 novembre, le malade est revu ; il est débarrassé de tous les phénomènes toxiques de l'injection. — Le 4 février, le W. est encore positif.

Le 7 février 1911. — Injection intra-veineuse de 0,50 de salvarsan. Trois heures après, frissons violents pendant quatre heures, vomissements abondants, anorexie, herpès labial confluent, lourdeur de tête, surtout à la nuque, constipation, *jaunisse assez forte* pendant vingt-quatre heures, qui, *quatre jours* après (le 11 février), persiste encore sous couleur jaune faible des téguments.

Le 14 février. — La lourdeur de tête dans la région occipitale persiste ; le subictère a fortement diminué ; le foie mesure 15 centimètres de hauteur de matité ; la rate est grosse. La constipation persiste.

Le 18 février. — Retour à l'état normal.

OBSERVATION XII

(M. MILIAN.)

M^{me} V..., 30 ans, de Buenos-Ayres, envoyée à M. Milian par son médecin et conduite par son mari ; n'attire pas

l'attention sur son foie par aucun de ses antécédents. La femme a été contaminée par son mari, il y a huit ans. La réaction de Wassermann est positive partielle, bien qu'il n'y ait absolument pas eu d'accidents depuis plus de quatre ans.

Le 21 avril 1914, on fait une injection intra-veineuse de 0,30 centigrammes de salvarsan, qui est suivie de céphalée, nausées, vomissements et courbature.

Le 27 avril, on fait une nouvelle injection d'une quantité de salvarsan diminuée (à cause de l'intolérance à la première injection), soit 0,20 centigrammes, qui sont mieux supportés et ne donnent qu'une céphalée légère, avec quelques boutons sur le visage trois jours après l'injection.

Le 3 mai, toujours à cause de l'intolérance antérieure, nouvelle injection de 0,20 centigrammes de salvarsan seulement. Le jour même, une demi-heure environ après la piqûre, la malade est prise de vomissements.

Le 4 mai, le teint du visage est rouge brique ; la malade se plaint d'une céphalée frontale assez intense et d'une grande sécheresse dans la bouche. La température monte à 38,5 le soir et il s'agit de la T° axillaire.

Le 5 mai, le visage est rouge presque comme dans la scarlatine, bien qu'il n'y ait pas d'éruption sur le reste du corps ; mais les conjonctives sont jaunâtres. La T° axillaire est à 37 ; le pouls est régulier à 92 pulsations au lit. La malade dort mal et est très agitée ; elle se réveille avec sensations d'angoisse, frissons et peur de mourir. De nombreux gaz intestinaux sont évacués et le ventre est ballonné.

Le 6 mai, la T° est à 38,5 ; les urines sont peu abondantes, vertes, presque noires, et les matières décolorées.

Le 7 mai, le visage est jaune citron subictérique. T° à 37,5 et pouls à 92. Le goût amer persiste dans la bouche. Les urines, d'un vert acajou, moins foncées qu'hier, renferment des pigments biliaires (réaction de Gmelin) et de l'albumine. La malade ressent des douleurs dans l'hypocondre droit et des démangeaisons sur tout le corps.

Analyse des urines au 7 mai :

Couleur : jaune acajou à reflets verdâtres.

Aspect : trouble.

Transparence : imparfaite.

D. 1017,5.

Matières fixes : 36 gr. 10 par litre.

Urée : 14 gr.

Azote de l'urée : 6 gr. 53.

Chlorure de sodium : 5 gr. 81.

Pas de sucre.

Un peu d'albumine.

Pigments biliaires en quantité notable.

Pas d'acides biliaires.

Indoxyl urinaire et urobiline.

Pigments urinaires normaux : urochrome, etc., rouge scatolique.

Les matières fécales sont décolorées, couleur mastic.

Le 11 mai, l'ictère s'accuse et prend la couleur foncée d'un ictère par rétention.

Les matières sont recolorées en jaune. Goût amer dans la bouche (toujours) et manque d'appétit. Le régime consiste en lait et potages maigres. Langue non saburrale. Il y a toujours une douleur assez vive dans l'hypochondre droit, mais elle est au-dessous du foie et ne s'irradie pas à l'épaule droite. Le foie est d'ailleurs de volume normal.

Le 13 mai, la malade est vue avec le professeur Gilbert, qui diagnostique ictère catarrhal et constate de la cholémie familiale, la mère de la malade ayant eu la jaunisse, l'enfant de la malade ayant également fait un ictère de très courte durée (de cinq ou six jours), sur le paquebot, pendant leur rentrée en France.

La coloration ictérique du visage est en décroissance.

Le 17 mai, la malade se trouve mieux ; elle est moins fatiguée et reprend un peu d'appétit. La T° est à 37. La coloration du visage s'atténue, elle est plus jaune que verte

et, quand on regarde la malade de loin, on voit que la coloration de sa peau est identique à la coloration de l'édredon, recouvert de soie jaune d'or, de son lit.

La T° est 36,4.

Le 29 mai, la coloration du visage est à peu près normale. Il restait seulement un peu de coloration jaunâtre et la malade était considérablement amaigrie. Envoyée à Vichy pour une cure, elle en revient le 5 *juillet*, toujours un peu cholémique et surtout conservant un notable amaigrissement.

OBSERVATION XIII

(M. MILIAN.)

Il s'agit d'une malade de 30 ans environ, atteinte de fistules tuberculeuses vulvaires et périvulvaires, opérées, très améliorées par cette opération, mais ayant laissé des indurations scléreuses et une petite fistulette, pour lesquelles elle me fut envoyée par le docteur Bonamy.

Cette malade avait eu préalablement quelques bronchites et avait encore au sommet quelques craquements.

Un certain nombre d'applications de radium n'ont provoqué aucune modification.

Pensant qu'il peut s'agir de syphilis, la réaction de Wassermann est pratiquée. Le docteur Giraud la trouve positive partielle, le 13 mai.

En présence de ce résultat, je pense qu'il serait bon d'agir vite et je propose quelques injections de salvarsan, ce qui est accepté.

Le 22 mai 1911, une première injection de 0,30 est pratiquée.

Cette première injection est suivie d'une réaction fébrile avec frissons, et pendant deux jours se produisent des

nausées et des vomissements, en même temps qu'une grande fatigue générale.

Le 26 mai, une deuxième injection *intra-veineuse* de 0,30 est pratiquée.

Cette deuxième injection est suivie des mêmes phénomènes que la première, mais il y a en outre une vive infection des conjonctives et le teint devient terreux, en même temps que la malade maigrit.

Le 2 juin, troisième injection *intra-veineuse* de 0,30 de salvarsan : frissons, vomissements pendant deux heures, avec état nauséux très pénible. Le soir même de l'injection, la T° monte à 40,6. Les 3 et 4 juin, l'état nauséux, avec goût amer dans la bouche, persiste avec douleurs dans les membres, palpitations, picotements et démangeaisons ayant commencé aux talons et s'étant généralisés, maux de tête très violents, bourdonnements d'oreilles et diminution de l'ouïe à gauche.

Dès que la malade se lève, elle ressent une grande lassitude dans le ventre et a envie de vomir.

7 juin. — Faciès congestionné, rouge brique, véritable peau rouge, ne faisant pas tout d'abord songer à la jaunisse ; les conjonctives sont très injectées.

Urines rouge brique donnant une réaction de Gmelin très accentuée. Traces d'albumine. La veille, il y avait, paraît-il, *beaucoup d'albumine*, examen fait à domicile par le mari de la malade, qui avait une grande habitude de cette recherche. Le pouls est rapide à 110.

Se plaint de bourdonnements d'oreilles et de ne plus entendre de l'oreille gauche. La montre n'est plus entendue à 10 centimètres.

8 juin. — L'urine est absolument verte. On me la montre le lendemain, 9 juin, l'ayant conservée ; il y en a environ 600 grammes. Elle est d'un vert tellement foncé qu'on ne voit pas le fond du vase. La T° était à 39.

9 juin. — Couleur verdâtre des conjonctives très

marquée. Coloration jaune de la peau, et non absolument verdâtre, comme dans l'ictère par rétention.

Urines normales, de couleur peut-être un peu plus jaune que d'habitude.

Langue humide et rouge, bonne en un mot.

Sensibilité à la pression de la région épigastrique et de la région appendiculaire.

Foie petit : 5 à 6 centimètres de matité.

Rate : 4 à 5 travers de doigt.

Selles décolorées.

Pouls : 88, couchée.

T° : 38,4 le soir.

Cœur normal.

Gros amaigrissement.

Grande faiblesse ; elle se traîne difficilement et, pourtant, ne peut rester tranquille au lit.

Le 11 juin, coloration verdâtre des conjonctives. Couleur jaune citron des téguments. Urines peu abondantes, couleur bière blonde un peu foncée. Matières fécales décolorées.

Etat nauséux persiste. Vomissements, hier, très bilieux, avec *filets sanguinolents*, aujourd'hui également.

Langue peut-être un peu blanche sur les bords, mais rouge ailleurs et bien humide.

Sensibilité à la pression du creux épigastrique, surtout à droite.

Foie petit : 5 à 6 centimètres de matité sur la ligne mamelonnaire.

Rate grosse de plus d'un travers de main.

Pouls : 94, régulier. T° 37,7 le soir. Grande faiblesse.

16 juin. — La jaunisse diminue. Les urines sont depuis deux jours plus claires et plus abondantes. Depuis deux jours, les matières sont recolorées. Elles sont jaunes comme des selles de nourrisson. Le foie tend à reprendre son volume normal : il donne 6 centimètres de hauteur de

matité. La rate est en diminution, elle ne donne que 3 travers de doigt de matité thoracique. Pouls à 92, couchée.

Le 18 juin, l'ictère a presque complètement disparu, mais il reste un amaigrissement considérable. Depuis deux jours, la quantité des urines est de 4 litres par jour.

Les poumons montrent toujours de nombreux craquements humides.

OBSERVATION XIV

(COVISA, *Actas dermo-sifiliograficas*, oct.-nov. 1912.)

Un homme de 24 ans montra, deux mois après l'injection, une polyadénite typique avec céphalée et arthralgies, plaques pharyngées et une syphilide papuleuse généralisée.

Il reçut une injection intra-veineuse de 0,30 centigr. de salvarsan qui produisit une réaction fébrile de 39,5 qui dura douze heures et s'accompagna de grands frissons et nausées. Les symptômes s'améliorèrent au bout de trois jours, mais les troisième et quatrième jours après l'injection survint, sans troubles digestifs, un ictère prononcé avec d'abondants pigments biliaires dans l'urine ; décoloration des fèces, bradycardie et léger prurit. Les symptômes de la syphilis disparurent rapidement, mais l'ictère persista pendant *quatre semaines*, sans altérer l'état général.

Plus tard, le malade reçut à nouveau des injections de salvarsan, sans nouvel ictère.

OBSERVATION XV

(COVISA.)

Un jeune homme de 17 ans, syphilitique depuis deux mois, présente un chancre pénien avec forte induration, polyadénites multiples, angine spécifique double, roséole

généralisée, périostite du frontal droit et une albuminurie de 3 p. 1000 avec cylindres hyalins et état général assez précaire. Il reçut d'abord des injections quotidiennes de 0,01 de benzoate de Hg.

L'albumine diminua beaucoup, mais les autres symptômes persistèrent.

Il reçoit alors 0,15 de salvarsan intra-veineux ; pas de réaction fébrile et, six jours plus tard encore, 0,20 ; cette dernière injection amène une fièvre de 39,5 qui dura trois jours.

Le quatrième, apparut un ictère avec hépatomégalie douloureuse et violent prurit ; albumine 1/1000.

L'auteur n'a vu l'ictère que deux fois sur plus de cinq cents salvarsan. Cet ictère était franchement hépatique et non hémolytique ; il n'était pas non plus d'origine syphilitique, puisqu'il a cédé rapidement, sans nouveau traitement spécifique. Il dépend vraisemblablement d'une action toxique du 606 sur le foie.

OBSERVATION XVI

(MM. LÉVY-BING et DURGEUX.)

G... (Zélie-Angélique), 25 ans, entre à Saint-Lazare le 1^{er} novembre 1911. Syphilis inavouée ou ignorée.

Le 12 novembre, nous constatons les lésions suivantes : la grande lèvre gauche est infiltrée et, sur son tiers inférieur siège une grosse syphilide, de la dimension d'une pièce de 2 francs, surélevée, fortement érosive et non indurée.

Au-dessous de la lèvre droite et en regard de l'orifice anal, on trouve une seconde papule légèrement hypertrophique, plus grande que la précédente, érosive et suintante.

L'examen à l'ultra-microscope montre la présence de nombreux tréponèmes.

Les deux lésions sont très douloureuses et leur suintement continu a amené l'apparition d'un érythème interfessier.

Pas de lésions de la bouche ni du pharynx.

Adénopathies cervicales et inguinales très développées.

Taches discrètes sur le corps ; pas de syphilide pigmentaire du cou.

Examen des organes : poumons et cœur normaux.

Le foie semble normal, débordant à peine les fausses côtes. La malade présente néanmoins des tares d'alcoolisme, d'ailleurs avoué (trémulations de la langue et des doigts, pituites matinales). Pas de pigments biliaires, pas d'albumine dans les urines.

Poids : 59 kil. 240.

Examen du sang : Hémoglobine (Tallqvist), 85 ; globules rouges, 3.740.000 ; globules blancs, 7.400.

Séro-diagnostic (Wassermann et Bauer), positif. Etat psychique des plus rudimentaires.

Le 14 novembre, injection de 0,40 de salvarsan, pour la première fois, en suspension neutre (120^{cmc} de solution).

Aucune réaction immédiate. Deux heures après, la malade est prise de céphalée et douleurs abdominales passagères ; l'état nauséux s'accroît et se termine par un vomissement très abondant.

Rapidement, tous ces phénomènes se calment ; il persiste une légère courbature qui, le lendemain, a complètement disparu.

Le 16 novembre, état général excellent. Pas d'albumine dans les urines.

Les lésions se cicatrisent et s'affaiblissent complètement ; elles ne sont plus suintantes et la douleur qui siégeait à leur niveau a complètement disparu ; on ne trouve plus de tréponèmes.

Le 23 novembre, la cicatrisation est complète. On ne trouve plus qu'une trace rougeâtre des lésions. Poids augmenté : 59 kil. 740.

Le 23 novembre, la deuxième injection intra-veineuse de 0 gr. 40 de salvarsan, en suspension neutre (120 cmc de solution).

Aucun trouble immédiat. Mais quelques heures plus tard survient une réaction plus intense que la première fois : céphalée lancinante, état nauséux plus accentué, vomissements plus abondants et répétés ; complète insomnie la nuit suivante.

Le 24 novembre, les vomissements reparaissent dans la matinée, mais peu abondants.

L'état général est assez mauvais ; courbatures légères, douleurs vagues dans les membres, bourdonnements d'oreilles, céphalée sourde, anorexie complète.

Le 25 novembre, les phénomènes s'atténuent. L'état général semble s'améliorer ; l'insomnie a été moins complète, l'appétit est meilleur ; il persiste une légère douleur de tête.

On constate à ce moment (25 novembre) une légère teinte subictérique des conjonctives.

On met la malade au régime lacté.

Le 26 novembre, après une nuit légèrement agitée, la malade se réveille avec une forte courbature, des douleurs dans les jambes, des bourdonnements d'oreilles et des maux de tête. La langue est saburrale ; anorexie complète ; les selles ne sont pas décolorées.

L'ictère est plus marqué ; les conjonctives sont franchement jaunes ; les téguments se teintent légèrement.

Le 27 novembre, l'état général est plus précaire que la veille ; la sensation de courbature est plus intense ; l'anorexie aussi marquée, mais on ne constate pas de vomissements.

L'ictère est très foncé, les conjonctives sont très jaunes ;

la teinte ictérique a envahi tout le corps, surtout accentuée au niveau des paumes des mains.

Il existe quelques signes d'intoxication biliaire ; léger prurit ; pas de ralentissement du pouls ; la langue est blanche, saburrale ; le foie est légèrement augmenté de volume et, à son niveau, on constate un peu de sensibilité. La rate est devenue perceptible à la percussion. Les urines sont peu abondantes, légèrement colorées. Les matières ne sont pas décolorées.

Le 28 novembre, aucun changement.

L'ictère est encore plus foncé.

L'examen des urines a été fait (Dr Lafay) :

Volume en 24 heures : 800 ^{cmc}.

Couleur : jaune clair.

Fluorescence : légèrement verdâtre.

Réaction : faiblement acide.

Densité : 100 grammes.

Intensité de coloration : 4,3.

Résidu fixe : 21 gr. 23 par litre.

Matières organiques : 14 gr. 07 par litre.

Coefficient de déminéralisation : 33 %.

Acidité par litre : 0,64.

Acide urique : 0,15 par litre.

Urée : 9 gr. 23 par litre.

Chlorures : en chlore, 1 gr. 69 par litre ; en Nall, 2 gr. 80 par litre.

Phosphates : en acide phosphorique anhydre, 1 gr. 60 par litre ; en phosphate acide de soude, 3 gr. 10.

Sulfates : en acide sulfurique monohydraté, 1 gr. 02 par litre ; en sulfate de soude anhydre, 1 gr. 47.

Albumine : 0 gr. 21 par litre.

Sucre : traces indosables.

Pigments biliaires : nets.

Acides biliaires : présence.

Indican : notablement.

Urobiline : sensiblement.

Nous avons pratiqué *l'examen du sang*. Coagulation normale ; le caillot est rétractile.

Sérum : coloration plus foncée que normalement ; fluorescence verte assez nette. On y décèle la présence de pigments biliaires en quantité (gros anneau bleuâtre, réactions de Gmelin) et d'urobiline (procédé Grigant).

Hémoglobine (Tallqvist) : 80.

Globules rouges : 3.200.000. Anisocytose légère.

Globules blancs : 7.600.

Equilibre buccocytaire :

Polynucléaires neutrophiles, 6,05.

Formes de passage, 8.

Grands mononucléaires, 18.

Moyens mononucléaires, 10,5.

Lymphocytes, 1,5.

(Polynucl.) Eosinophiles, 1.

(Polynucl.) Basophiles, 0,5.

Hématies granuleuses (sur préparations simples séchées, colorées par le réactif Pappenheim) : 0.

Résistance globulaire (hématies déplasmatisées et sans total).

R¹ : légère à 42 ; nette à 40.

R² = 26.

Pas d'agglutination des hématies de la malade par son sérum ; pas d'agglutination des globules rouges d'un sujet normal.

Recherche des iso-hémolysines et des auto-hémolysines : résultat négatif.

Même conclusion avec l'épreuve de Donath-Landsteiner.

Le 29 novembre, la coloration ictérique est encore plus accentuée ; les urines se foncent davantage, prennent la coloration de bière brune ; les matières ne sont pas décolorées, ont pris une teinte café au lait (la malade est au régime lacté).

L'état saburral des voies digestives s'est davantage accen-

tué ; la langue est blanche, sale ; l'anorexie est complète et quelques vomissements sont apparus.

Le 30 novembre : poids : 54,460.

L'amaigrissement continue ; l'état général est toujours précaire.

La résistance globulaire est toujours augmentée :

R^1 : légère à 40 ; nette à 38.

R^2 = 24.

Le 2 décembre, une légère amélioration se manifeste ; l'anorexie est moins marquée, la courbature, les maux de jambes, les douleurs de tête ont complètement disparu.

La coloration de la peau tend à pâlir ; le foie conserve toujours le même volume ; la rate est encore perceptible.

Les matières présentent toujours les mêmes caractères.

Les urines sont plus abondantes, toujours très foncées. Elles contiennent : des traces d'albumine, des pigments biliaires, des acides biliaires et de l'urobiline.

Le 4 décembre, l'amélioration persiste.

L'examen du sang donne sensiblement les mêmes résultats :

Pigments biliaires et urobiline dans le sérum.

Anémie marquée : 3.140.000 hématies.

Augmentation de la résistance globulaire :

R^1 : nette à 38.

R^2 = 22.

Pas d'hémolysines dans le sérum de la malade.

Le 8 décembre, les téguments ont perdu leur teinte jaunâtre, seule persiste une pâleur prononcée de la face ; les conjonctives sont encore jaunes. Poids : 51,400.

L'état saburral a complètement disparu : l'appétit revient, le sommeil aussi.

Les urines ont considérablement augmenté de volume et tendent à devenir plus claires. Elles ne contiennent plus d'albumine, mais on y décèle encore des pigments et des acides biliaires.

L'état général est meilleur, mais la malade est encore très affaiblie.

Le 15 décembre, la malade est complètement guérie.

La recherche de l'arsenic (procédé Armand Gautier) nous a permis de constater la présence de ce corps, mais à l'état de *traces nettes indosables*, albumine à traces nettes, mais indosables.

Urobiline et indican : légèrement.

Ni sucre ni pigments biliaires.

OBSERVATION XVII

(MM. LÉVY-BING et DURGEUX.)

Homme âgé de 28 ans.

Il a fait de longs séjours au Mexique (mais n'a jamais été paludéen).

Fond d'œil normal.

Foie et rate normaux ; ni sucre ni albumine.

Au 2 août 1911, il est porteur d'une ulcération atypique du gland, sur laquelle on trouve des tréponèmes, avec adénopathie inguinale bilatérale.

Le 3 août, injection intra-veineuse de 0,40 centigr. de salvarsan en solution alcaline. Deux heures après, vomissements.

T° à 39 ; diarrhée.

Le 7 août, le chancre a disparu.

L'adénopathie persiste aux aines.

Le 9 août (il ne persiste alors que la cicatrice du chancre), on fait une deuxième injection intra-veineuse de 0,40 centigr. de salvarsan. Il s'ensuit une réaction semblable à la précédente.

Le 16 août, on fait 0,60 centigr. de salvarsan, qui provoque une réaction d'intensité moyenne.

Le soir même, l'état général du malade est redevenu excellent.

Les trois injections ont donc provoqué une réaction nette.

Le 19 août (trois jours après la troisième piqûre), apparut un ictère assez accentué, accompagné d'un état saburral léger. Les urines sont foncées, présentent la réaction de Gmelin ; les matières sont décolorées.

Le foie n'est pas augmenté, ni douloureux à la pression ; la rate est normale.

La T° est à 37,8. Le traitement consista dans le régime lacté, avec eau de Vichy.

Au bout de 8 jours, l'ictère avait complètement disparu.

Le 1^{er} et le 8 septembre, on injecte 0,30 centigr. et 0,50 de 606, sans qu'il y ait cette fois-ci de réaction du côté du foie.

CHAPITRE IV

- - -

Hépatites graves ou dévolution prolongée dues au néo-salvarsan

OBSERVATION I (inédite)

(due à l'obligeance de M. le docteur Ch. LAURENT,
observation recueillie en collaboration avec M. le docteur BONNET.)

X... (Benoît), 47 ans, manœuvre.

Entré à l'hôpital le 6 octobre 1913.

Rien à signaler dans ses antécédents personnels. Il a eu trois enfants : le premier est mort à 8 mois, les autres sont bien portants.

Il boit *trois litres de vin* par jour.

Il nie tout antécédent syphilitique.

Le début des lésions actuelles a eu lieu il y a cinq ans, caractérisées par une lésion abcédée de la face dorsale de la main droite, ayant suppuré longtemps et ayant fini par se cicatriser.

En 1911, apparition de lésions analogues, mais multiples : au niveau des mains, genoux, pieds et région postérieure de la cuisse.

Il entre à l'hôpital de Roanne où, après six mois de traitement, on lui conseille d'aller à Saint-Etienne. Il refuse et c'est seulement le 6 octobre 1913 qu'il entre dans mon service.

En octobre 1913, le malade présente une série de lésions ulcéreuses, bourgeonnantes, laissant sourdre du pus mal lié et très disséminées (fesses, jambes, creux poplité, index droit). Il n'y a aucun ganglion. L'aspect des lésions, qui sont bourgeonnantes et très fistuleuses, éloigne plutôt de l'idée de syphilis. Mais des ensemencements répétés sur milieu de Sabouraud restent stériles. On fait alors un traitement d'épreuve. L'intolérance pour l'iodure est absolue.

On fait une première injection de néo-salvarsan, puis une deuxième (0,60 centigr. chaque fois) ; la majeure partie des lésions fut rapidement guérie. Puis, malgré l'administration de six nouvelles injections de néo-salvarsan et de deux injections de Galyl, faites de dix jours en dix jours, deux foyers ne cédèrent qu'à des thermocautérisations énergiques.

La dernière injection fut faite le 25 mars 1914.

Il est à noter que toutes ces injections furent admirablement bien supportées.

La T° du malade, régulièrement prise, ne dépassa jamais 38°, et les urines, examinées chaque fois, ne décelèrent jamais le moindre louche d'albumine, ni traces de pigments biliaires.

Le 8 juin, le malade revient à l'hôpital. Il présente depuis quinze jours, soit deux mois après sa dernière injection, un syndrome d'ictère complet, avec asthénie intense, bradycardie (50), décoloration des fèces, avec réactions de Hay et de Gmelin positives. Il n'a jamais eu de coliques hépatiques. Le foie n'est pas douloureux et n'est certainement pas augmenté de volume ; il semble plutôt petit.

Le malade urine 1.700 centil. en 24 heures. Il n'y a ni albumine, ni glucose ; l'urée est de 10 grammes par litre et ne dépasse pas 17 grammes en 24 heures.

Les chlorures sont bien éliminés.

On note une présence très importante d'urobiline (M. Joris).

Jusqu'au 25 juin, la T° oscille entre 37,6 et 39,5 le soir, et ces oscillations persistent jusqu'au 9 juillet, mais ne dépassent pas 38,5 depuis le 25 juin.

A cette dernière date, l'ictère a tendance à régresser, la rate est volumineuse, le foie reste petit. On a encore l'impression du danger.

Le 20 juillet, le malade est très amélioré et n'a plus aucune trace d'ictère, qui a peu à peu disparu. L'urée est remontée à 25 grammes par 24 heures, bien que le régime reste le même. L'alimentation est reprise progressivement, et de tout le passé il ne reste qu'un fait : c'est l'hypertrophie de la rate.

L'examen du sang a été pratiqué plusieurs fois. Aucune modification leucocytaire. Aucun des phénomènes qui caractérisent l'hémolyse ; la résistance globulaire semble même légèrement augmentée.

Le 28 juillet 1914, le malade quitte l'hôpital.

Le 3 août, il est pris par la mobilisation générale.

En résumé : fièvre avec oscillations, du 9 juin au 13 juillet, avec syndrome d'ictère grave caractérisé par des pigments biliaires, une diminution du taux de l'urée, une absence constante d'albuminurie.

OBSERVATION II

(M. ROUVIÈRE.)

M... (Jean-Marie), âgé de 35 ans, cultivateur, se présente à la consultation, porteur d'une glossite tertiaire ulcéreuse sur la face dorsale et les bords de la langue.

La syphilis remonte à deux ans environ et a été très mal traitée.

Il a, en outre, une inégalité pupillaire très marquée, $PD > PG$. On lui fait une ponction lombaire. On constate de l'hypertension du liquide céphalo-rachidien, mais sans modifications cytologiques.

Le 5 mai 1913, injection intra-musculaire d'une ampoule d'olarsol. Les ulcérations ne se modifiant pas rapidement, on pratique une deuxième injection d'olarsol le 10 mai.

Le 13 mai, on injecte au malade, suivant la technique de Ravaut, 0,60 centigr. de néo-salvarsan.

Le même soir, légère réaction fébrile, nausées : phénomènes qui disparaissent dans la suite.

On fait en même temps au malade des injections intra-fessières d'huile grise. Les plaques muqueuses disparaissent.

Le 24 mai, on injecte de la même manière 0,60 centigr. de néo-salvarsan.

Cette fois, le malade a une réaction plus intense.

La T° atteint 39° et se maintient élevée les jours suivants.

Le lendemain, les conjonctives ont une teinte jaunâtre ainsi que la face. Les urines sont brunâtres et les matières fécales décolorées.

Cette teinte ictérique envahit tout le corps et prend une couleur plus foncée.

Le foie est nettement hypertrophié, mais non douloureux à la palpation. Le malade éprouve en même temps une lassitude générale, de l'anorexie et des douleurs dans les membres inférieurs, surtout à droite. Cet état persiste pendant quatre jours, puis l'ictère diminue d'intensité et disparaît complètement au bout de quinze jours, ainsi que les phénomènes qui l'ont accompagné.

Le malade sort à ce moment de l'hôpital ; il continue le traitement mercuriel par des injections d'huile grise.

Revu le 30 juin, ce malade présente un état général excellent.

OBSERVATION III

(M. ROUVIÈRE.)

D... (Joseph), âgé de 29 ans, homme de peine. — Entre le 13 mai dans le service du professeur Audry.

Né d'un père inconnu et d'une mère encore bien portante, le malade a eu dans son enfance la rougeole et, à 16 ans, une blennorrhagie. Ajourné à un an pour faiblesse de constitution, il fait deux ans de service militaire, dont le second en Tunisie.

Il a été atteint de dysenterie. Pas de paludisme.

Marié à 24 ans. Sa femme a fait une fausse couche ; puis elle a eu trois enfants : les deux premiers morts en bas âge ; le troisième, âgé de 2 ans, en bonne santé actuellement.

La maladie actuelle a débuté par un chancre à la fin du mois d'avril. Ce chancre, situé à la racine de la verge, présente les dimensions d'une pièce de 2 francs ; il est ulcéré et l'on constate à l'ultra-microscope la présence de nombreux spirochètes. La femme du malade est d'ailleurs traitée pour une syphilis secondaire intense.

Le 16 mai, on injecte 0,60 centigr. d'arséno-benzol ancien par voie intra-veineuse. Pas de réaction. On fait en même temps au malade une injection d'huile grise.

Le 25 mai, ponction lombaire ; on note de l'hypertension et de la lymphocytose.

Dans la soirée et le lendemain, vomissements.

Le 27 mai, deuxième injection d'arséno-benzol (0,55 cent.).

Dans la soirée, frissons, vomissements, diarrhée.

Le surlendemain, le malade est revenu à l'état normal.

Il quitte, le *29 mai*. Revu, le *3 juin*, pour une injection d'huile grise ; état normal.

Le 6 juin, apparition d'une teinte jaune sur les membres supérieurs et herpès sur l'oreille droite.

Le 7 juin, l'ictère s'est généralisé et le malade rentre à l'hôpital.

Il a de l'inappétence, des vomissements alimentaires. Le foie est très hypertrophié, surtout le lobe gauche. La limite inférieure déborde les fausses côtes et passe à un travers de doigt au-dessus de l'ombilic.

La rate est également hypertrophiée.

T° : 36,3 matin et 36,2 le soir.

Traitement : lait, théobromine.

Les 8 et 9 juin, l'ictère se fonce, les vomissements ont cessé ; prurit généralisé, urines très foncées, selles décolorées, non diarrhéiques. Salivation abondante ; agitation nocturne ; pas de délire ; pas d'hémorragies.

L'hypothermie continue et oscille de 33,6 à 36,7.

20 juin. — Dans la soirée, douleur légère dans l'hypochondre, s'irradiant vers l'épigastre.

Le foie diminue de volume.

11 juin. — Vers 4 heures matin, frissons, sueurs. T° 38.

A 11 heures, la T° est redevenue normale. Pouls à 70.

Le foie est légèrement hypertrophié.

Voici le résumé de l'analyse des urines :

Densité : 1.014.

Urée : 15 gr. 13 par litre.

Chlorures : 5 gr. 2 par litre.

Phosphates : 1 gr. 88 par litre.

Albumine : traces.

Sucre : Néant.

Pigments biliaires : traces.

Les jours suivants, la T° oscille autour de 37. L'ictère est très accusé et le prurit assez intense. A partir du 21 juin, la T° rectale baisse et tombe même en hypothermie.

La teinte jaunâtre des téguments et des muqueuses s'atténue ; les urines sont moins foncées, les matières plus colorées, le prurit disparaît et l'état général s'améliore.

Le malade quitte l'hôpital *le 2 juillet*.

Son ictère a presque complètement disparu.

En résumé, dit Rouvière, chez ces deux malades, l'ictère s'est manifesté après la deuxième injection intra-veineuse.

Cet ictère a duré une quinzaine de jours et a été très nettement caractérisé par une teinte jaunâtre généralisée des téguments, la présence de pigments biliaires dans les urines, la décoloration des matières fécales, le prurit. Le foie, dans les deux cas, était notablement augmenté de volume, et a repris rapidement son volume normal. La rate était également hypertrophiée.

La T° n'a jamais été bien élevée, et vers la fin nous avons observé de l'hypothermie. Les deux malades ont éprouvé une grande lassitude générale.

Chez le premier, la dose de 914 était faible ; chez le second, la dose de 606 était plutôt forte.

Enfin, dans les deux cas, la première injection avait été bien tolérée.

Ce ne sont pas là de ces ictères fugitifs légers et précoces, parmi lesquels certains ont la valeur d'une réaction de Herxheimer, et d'autres ont une signification encore indéterminée ; « mais ces ictères intenses et prolongés, observés plus tardivement, ne peuvent être interprétés, dit Rouvière, que comme une localisation sur le foie de l'intoxication arsenicale » ; d'une manière générale, l'ictère est une des parergies les plus fréquentes de l'arséno-benzol.

CHAPITRE V

Ictères graves suivis de mort

OBSERVATION I (inédite)

(due à l'obligeance de M. le docteur Ch. LAURENT.

C... (Joseph), 23 ans, cultivateur.

Le malade contracte la syphilis au régiment ; chancre de la verge ; roséole, plaques muqueuses. Il fut soigné à Moulins par un médecin de la ville, qui lui fit trente injections intra-musculaires d'un sel mercuriel dont le nom n'a pu être précisé.

En plein traitement mercuriel, de nombreuses papules apparurent sur le front et furent par suite papulo-croûteuses et laissèrent cicatrices.

Le malade prit alors deux pilules de Ricord par jour, pendant deux mois et sans arrêt.

Les accidents disparurent, mais le malade maigrissait à vue d'œil et de telle façon que le médecin du régiment se fit proposer pour la réforme.

5 mars 1914. — Le malade vient me consulter ; il n'a

aucun accident syphilitique, mais présente une légère albuminurie, avec urines claires.

Il réclame le salvarsan. En raison de l'albumine, on refuse ce traitement ; le malade est envoyé à la campagne, il se met au lait et revient le 15 mars 1914. A cette date, l'albumine a complètement disparu, mais de nombreuses plaques muqueuses sont apparues (lèvres), ainsi qu'une belle éruption de syphilides papuleuses disséminées interscapulaires et sur les avant-bras.

L'albumine ayant disparu, on fait une première injection de 0,60 centigr. de néo-salvarsan (méthode Ravaut).

21 mars. — L'injection a été très bien supportée, les accidents syphilitiques sont en régression ; il n'y a pas d'albumine ; les urines sont claires.

Deuxième injection : 0 gr. 75 centigr.

Les accidents diminuent et ont disparu le 31 mars 1914, jour où l'on fait la troisième injection (0,60). A cette date, les urines sont foncées, sans pigments biliaires et sans albumine.

28 avril 1914. — Le malade revient ; il souffre depuis dix jours ; il est très abattu ; il n'a plus de forces et ne peut continuer son travail. Il a eu à deux reprises une *abondante épistaxis*.

Son teint est très ictérique, ses urines sont très pigmentées, *sans albumine*, très diminuées de quantité.

On conseille d'urgence l'hospitalisation.

Le malade entre immédiatement à l'hôpital où il se traîne avec peine et arrive à 16 heures ; à 18 heures, il est dans le coma.

Le lendemain, le coma persiste, le pouls est à 50 ; les urines ne peuvent être recueillies ; l'état est désespéré. Une dernière épistaxis se produit, moyennement abondante.

Il meurt le 30 avril, à 2 heures du matin.

Autopsie. — Les organes sont chargés de pigments biliaires. Le cerveau et le bulbe ne sont nullement congestionnés et ne présentent pas de lésions microscopiques.

La rate est volumineuse ; les reins pèsent 200 et 210 grammes, se décortiquent facilement et microscopiquement ne présentent aucune altération.

La vésicule biliaire et les canaux biliaires ne présentent pas de calcul et ne sont nullement dilatés.

Le foie est petit, pesant 850 grammes ; il est mou et de coloration jaune et reproduit le tableau de l'atrophie jaune aiguë. Des prélèvements de tous les organes sont faits et sont envoyés à MM. Morel et Mouriquand. Les renseignements suivants nous ont été communiqués oralement :

Toutes les cellules hépatiques sont lésées, atteintes de dégénérescence graisseuse.

Les reins ne sont pas altérés.

Au point de vue chimique, le foie ne contenait plus d'arsenic, pas plus du reste que les autres organes.

M. Mouriquand nous dit qu'histologiquement et non pas chimiquement, il considère démontrée l'intoxication arsenicale à évolution rapide (1).

OBSERVATION II

(ARNO HOFFNANN, de Sonneberg, *Munchener med. Wochs*, 15 août 1911, Traduction de M. MILIAN.)

L..., âgé de 15 ans, présente, le 30 décembre 1910, une iritis droite ; après l'examen (injection ciliaire, habitus scrofuleux) et l'anamnèse (parents, frères et sœurs morts tuberculeux), on considère l'affection comme tuberculeuse. Mais une réaction de Wassermann et Stern ayant été positive, une cure mercurielle fut instituée. Les symptômes

(1) Cette observation sera complétée quand les événements actuels auront cessé.

MM. MOREL et MOURIQUAND n'ont pu nous donner tous les renseignements, éloignés l'un de l'autre par la mobilisation.

rétrocédèrent, mais seulement avec beaucoup de lenteur et, pendant la cure, une iritis se déclara à l'autre œil.

Le 9 janvier 1911, le mercure paraît avoir peu d'influence sur le malade. Nous employons le salvarsan (préparation et mode d'application suivant la technique du professeur Spiethoff, d'Iéna.

Le 21 février, on fait une injection de salvarsan (0,30 centigrammes, intra-veineuse).

Le soir de l'injection, la T° du malade s'élève à 39° ; par la suite, elle ne monte jamais au-dessus de 37,2.

Le 27 février, on fait 0,30 centigr. de salvarsan intramusculaire.

A la suite de cette seconde injection, pas d'élévation de température.

Vers le 7 ou 8 avril, le malade pouvait désormais être considéré comme guéri et il devait sortir de l'hôpital. Mais dans la journée du 7, il eut les manifestations d'un catarrhe stomacal avec T°, et il resta à l'hôpital.

Du 8 au 14 avril, il eut constamment une élévation de T° allant à 38,2, puis pas de fièvre.

Le 13 avril, survint un ictère qui persista jusqu'à la mort.

L'appétit est resté bon jusqu'à douze jours avant la mort. Puis, survinrent de fréquentes nausées, vomissements, dégoût de toute nourriture, céphalée, insomnie.

Les trois derniers jours, coma complet.

Le pouls, depuis le début de l'ictère, était très lent, 55 à 60 pulsations par minute.

L'urine du 4 avril donnait une réaction positive.

Mort le 5 mai 1911.

D'après les symptômes du 8 au 14 avril, nous croyions pouvoir admettre un ictère catarrhal. Mais, malgré la diète la plus sévère, le repos au lit et la thérapeutique habituelle, l'ictère ne rétrocéda pas. En outre, la rétraction du foie, qui jamais ne dépassa le rebord costal sur la ligne mamelonnaire, et la cachexie progressive de jour en jour,

nous permirent de conclure et de porter cliniquement avec sûreté le diagnostic d'atrophie jaune aiguë du foie.

Autopsie. — L'autopsie montre macroscopiquement la coloration ictérique des viscères, avec un médiocre épanchement ascitique. Le foie avait l'aspect de l'atrophie jaune aiguë. Il n'y avait rien de particulier aux autres organes. Le foie fut envoyé au professeur Dürk, de l'Institut pathologique d'Iéna, qui répondit : atrophie aiguë ou, plus vraisemblablement, subaiguë du foie.

Macroscopiquement, sur la coupe, on distingue deux substances : l'une, jaune orange intense, formant des noyaux de tissu de forme ronde, variables de contour, et l'autre, d'un rouge sombre, où l'on pouvait reconnaître une fine structure réticulaire.

L'examen microscopique confirmait la diagnose d'atrophie jaune subaiguë, subchronique même, du foie. Sur beaucoup de coupes, on distinguait des îlots de tissu sain, conservé ou *régénéré*. Le centre de ces îlots est bourré de pigments biliaires. La structure trabéculaire est très irrégulière dans ces parties conservées. Les capillaires portes étaient très élargis, surtout les espaces péricapillaires. Ces îlots confinent presque partout, sans transition, à un tissu différemment coloré, paraissant rose clair sur les coupes traitées à l'hématoxyline-éosine, et il n'est plus possible d'y reconnaître la moindre apparence de parenchyme hépatique.

Les cellules y sont séparées par un réseau de très fines fibres de tissu conjonctif, de cellules fixes et de très grosses cellules riches en protoplasma, qui sont probablement de jeunes cellules de tissu conjonctif (fibro-plastes). On y trouve également d'abondantes cellules rondes, sans doute du type lymphocytaire, avec leur noyau long très coloré et leur protoplasme peu abondant. Dans les mailles de ce réseau existent encore des cellules complètement isolées, grosses, cubiques, gorgées de pigments mélaniques et pourvues de gros noyaux, partiellement en pycnose. Cer-

taines d'entre elles sont dépourvues de noyaux et leur protoplasme est réticulé. Il s'agit probablement de reliquats de cellules hépatiques. On trouve enfin dans le réseau des globules rouges, sans desquamation endothéliale.

Enfin on trouve, à un faible grossissement, une troisième variété de tissu : ce sont des trainées épithéliales, variables en étendue, avec des noyaux très colorés et foncés, et un protoplasme bien apparent, qui sont des cellules hépatiques conservées ou régénérées.

Le professeur Dürck, se basant sur l'âge des lésions et sur les figures de régénération cellulaire, âgées de cinq à six semaines, *attribue sans hésitation la mort au salvarsan.*

OBSERVATION III

(RILLE. *Munch. Woch.* n° 11, 14 mars 1911. Référence et résumé donnés par M. ROUVIÈRE.)

Homme de 23 ans.

Syphilis secondaire.

Le 3 septembre, injection de 0,70 centigr. de salvarsan.

En novembre, ictère grave avec hémorragies profuses du nez.

Mort le 5 novembre.

Autopsic. — Cirrhose aiguë du foie, néphrite interstielle.

On trouve encore de l'arsenic dans le foie.

OBSERVATION IV

(LANE, *British medical journal*, 23 septembre 1911.)

« Le second de nos cas concernait un homme âgé de 29 ans, qui prit sa syphilis en août 1909 et fut reçu au Lock Hospital le 30 octobre, souffrant d'une attaque sévère de syphilis maligne, dont les symptômes étaient : une ulcération étendue et destructive du palais et de la gorge, iritis

de l'œil gauche et des ulcères de jambe extensifs et multiples.

« Il séjourna à l'hôpital jusqu'en juillet 1910, amélioré légèrement et lentement par les injections de calomel, l'iodure et les toniques, et finalement se montra blanchi de tous symptômes vers le commencement de septembre, ayant subi une deuxième série de piqûres au calomel.

« En février de cette année (1911), il rentra à nouveau à l'hôpital pour une grave récurrence, se manifestant principalement par une ulcération étendue et destructive des lèvres, des joues et de la gorge.

« *Le 22 février*, il subit une injection intra-veineuse de 0,50 centigr. de salvarsan qui fut suivie, à brève échéance, de vomissements, de collapsus extrême, si bien que nurses et malades le considéraient comme perdu et agonisant.

« Deux jours plus tard, une intense jaunisse survint, qui augmenta par la suite, si bien que le malade était d'un brun foncé depuis la tête jusqu'aux pieds.

« *Le 1^{er} mars*, il fut pris de délire et mourut le jour suivant.

« Il n'y eut pas d'autopsie. »

OBSERVATION V

(HIRSCH, *Münch. med. Woch.*, n° 30, 23 juillet 1912.)

« Il s'agit de la fille d'un jardinier, âgée de 23 ans, robuste, bien portante auparavant, qui me fut envoyée en décembre 1911, en vue de lui faire des injections de salvarsan, par un de mes collègues.

« Je constatai un large condylome plat des grandes lèvres, des petites érosions indurées à l'entrée du vagin, un bubon en voie d'accroissement et du Leucoderma coli spécifique.

« *Au 3 décembre 1911*, elle eut une injection intra-veineuse de 0,30 centigr. de salvarsan.

« La malade n'accusa aucun trouble.

« Ensuite, elle reçut six injections de salicylate de mercure par le médecin de sa famille.

« 3 février 1912, elle reçoit 0,40 de salvarsan intra-veineux et, le 8 février, sept nouvelles injections de salicylate de mercure.

« Elle ne reçut plus par la suite aucun traitement. Elle était d'ailleurs depuis longtemps débarrassée de tous symptômes.

« Le 19 avril, plus de deux mois après la deuxième injection de salvarsan, nous fûmes appelés, son médecin et nous, auprès de la malade qui était absolument sans connaissance.

« Comme détails rétrospectifs, nous pûmes seulement savoir que depuis huit jours elle était constipée et que la perte de connaissance avait été absolument subite.

« En l'état où nous la vîmes alors, elle avait les pupilles très dilatées, la perte de connaissance était absolument complète ; elle avait des accès de contractures généralisées, mais plus particulièrement des extrémités. Pouls lent, tendu, ictère moyennement foncé. Légère tuméfaction du foie.

« Le 20 avril, à 5 heures, la mort survint sans aucun changement dans l'apparence de la malade et sans que la connaissance fût revenue.

« Nous ne pûmes obtenir la permission de faire l'autopsie. »

OBSERVATION VI

(SEVERIN et HEINRICHSBORFF.)

Le tapissier G. O..., âgé de 30 ans, fut envoyé à notre clinique le 29 août 1911, souffrant d'un ictère très grave.

Anamnestiques. — Le père est mort d'une affection hydropigène mal déterminée ; un frère est mort de fièvre

typhoïde compliquée de pneumonie ; une sœur, de volvulus. Mère, frères ou sœurs sont vivants et se portent bien.

Le malade lui-même eut, étant enfant et plus tard, de fréquentes inflammations amygdaliennes ; à dix ans, il eut une fièvre typhoïde ; à vingt ans, une bronchite ; depuis six ans, il souffre d'hémorroïdes. Il est célibataire et fit son service militaire en 1904-1906. De novembre à mars 1911, il souffrit de rhumatisme articulaire aigu ; peu à peu, les différentes articulations furent atteintes et on dit alors au malade qu'une affection cardiaque en avait été la conséquence.

En 1903 et au printemps 1910, il eut la blennorrhagie.

En mai 1911, le patient eut un chancre au pénis, avec une adénopathie indolore à la région inguinale droite. Il entra alors en traitement à la Clinique des maladies cutanées de notre Université sans avoir suivi auparavant de traitement spécifique. Il y demeura du 7 au 15 juin 1911.

Suivant la feuille d'observations qui a été mise à notre disposition par la Clinique des maladies cutanées, il y eut à la rainure balano-préputiale une ulcération superficielle, plate, grande comme un pois ou une lentille, avec un entourage œdémateux et infiltré. Il eut des syphilides papuleuses qui laissèrent de nombreuses efflorescences brunâtres, et une angine spécifique.

Le malade est atteint d'acné vulgaire généralisé ; empyème du sinus maxillaire.

Le Wassermann est positif le 8 juin.

On ne signale rien de particulier à propos du foie.

Une injection mercurielle le 9 juin (0,05 centigr. de mercure en suspension dans l'huile).

Le 10 juin, on fait une injection intra-veineuse de 0,60 centigr. de salvarsan alcalin.

La T° du malade s'élève légèrement.

Le malade se plaint de frissons et a des vomissements et de la diarrhée.

Le 14 juin, deuxième injection de 0,60 centigr., qui provoque seulement de la céphalée légère.

L'ulcération du gland s'améliore.

A sa sortie, *le 15 juin*, l'ulcération montre une claire tendance à la guérison.

Le 11 août, troisième injection en traitement ambulatoire. Aucun symptôme de malaise. Le Wassermann est positif.

Vers 4 heures du soir, très légère couleur jaune des conjonctives et, le soir, il rentre chez lui.

Le lendemain, *12 août*, tout le corps est jaune. Le patient a de violentes céphalées, de l'anorexie, des courbatures.

Le 29 août, à l'entrée à la Clinique, on note son état présent : sujet de taille moyenne, assez robuste. Tout le corps est jaune citron sombre ; on observe des démangeaisons. De gros ganglions douloureux sont sentis sous le maxillaire droit et dans les aisselles. Pas d'œdèmes. Les pupilles sont normales, il n'y a rien aux autres organes.

Le pouls est ralenti et hypotendu ; sa pression donne 10,5 à l'appareil de Riva-Rocci.

L'abdomen est ballonné.

Le foie est diminué, on sent son bord inférieur tranchant seulement aux inspirations profondes.

La rate est également palpable aux inspirations profondes ; elle donne une matité de 7 centimètres sur 15 centimètres.

Rien au système nerveux.

Les urines sont foncées, diminuées de volume ; elles contiennent de la bilirubine et pas d'urobiline, des cylindres hyalins, granuleux et épithéliaux.

La T° du malade est de 36,2.

Le sérum du sang est jaune, mais on ne constate aucun signe d'hémolyse.

Le 31 août, le malade rend du sang à la défécation, en assez grande abondance. Mais on avait noté qu'il a des hémorroïdes.

Le 5 septembre, l'ictère est stationnaire. Le malade commence à délirer le soir ; il est agité et saute de son lit. Sa température est à 37 et son pouls à 108.

Le 6 septembre, la température est au matin de 40,5, et le pouls à 116.

Il meurt le soir vers 9 h. 30.

Le diagnostic porté *cliniquement* est : atrophie jaune aiguë du foie.

Autopsie. — On trouve de l'arsenic dans le foie et dans la rate ; le foie fournit un épais anneau d'arsenic très caractéristique et la rate un anneau plus faible, mais plus net.

Le diagnostic clinique est confirmé par l'aspect du foie qui est en atrophie jaune, avec épaissement de la séreuse. Hyperémie et œdème des lobes droit et gauche. Les reins sont ictériques. La rate est tuméfiée. Tout le cadavre est intensément coloré en jaune.

Le cœur est gros comme le poing et contient des caillots.

Epanchement sanguin dans les plèvres.

Le poumon offre sur sa coupe des plaques hémorragiques de la grosseur d'un pois.

Amygdales tuméfiées, jaunes.

Rate : 550 grammes. Consistance ferme.

L'estomac contient un liquide brun foncé.

A 5 centimètres du pylore se trouve une bande verdâtre qui se continue par une zone hémorragique.

Le foie pèse seulement 1.190 grammes. Sur la surface du lobe droit est une bande hémorragique. On a du crépitement à la coupe.

L'aspect du foie est muscade. Le lobe médian est de couleur jaune safran. Les lobes droit et gauche sont moins colorés.

Le vésicule biliaire contient un liquide brun foncé.

Les reins sont tuméfiés, jaunes et se décortiquent bien. La vessie est de teinte ictérique.

Examen histologique du foie. — A un faible grossissement, on voit que la cellule hépatique du petit lobe est

restée normale, avec la trabéculatation ordinaire. On note la dissociation des éléments de soutien

Dans les lobes droit et gauche, on trouve des cellules plus grandes, plus claires, qui semblent refouler les autres, plus petites et foncées. Dans ces grandes cellules, il y a de nombreuses vacuoles et granulations graisseuses ; disparition du protoplasma et souvent même du noyau. Il y a de nombreux noyaux en pycnose.

Dans le petit lobe, on a une structure réticulée dont les mailles sont formées par les endothéliums des capillaires.

Dans ces mailles, il y a des cellules à vacuoles, à granulations graisseuses et à noyaux pycnotiques.

Le tissu conjonctif de soutien semble rompu.

Les cellules conjonctives n'ont plus de protoplasma et plus de noyaux. Entre ces cellules conjonctives, il y a des capillaires nombreux et bourrés d'érythrocytes colorés par l'éosine.

A la partie périphérique, il y a peu d'altérations, mais seulement quelques cellules atrophiques, quelques débris de noyaux et quelques caillots.

Seulement, en un point, on a une grosse altération : une infiltration épaisse de la zone périportale par des cellules rondes. Ces cellules rondes s'accolent à la paroi de la veine porte et se glissent dans tout le tissu qui relie les artères et les canaux biliaires.

A la périphérie, on a la présence de canaux nouvellement formés, disposés en échelons et ressemblant aux canaux biliaires.

Les lobes droit et gauche sont caractérisés par la présence d'amas de cellules glandulaires sans limites nettes. A la partie centrale des lobules, on a des zones assez étendues de destruction, avec des cellules atrophiées, mais munies encore de leurs noyaux. Nombreuses zones d'hémorragie. Autour des ramifications de la veine porte, de nouveaux canaux excréteurs de la bile semblent s'être formés et avoir pris une grande importance. Les cellules de soutien,

par suite de compressions, deviennent de plus en plus étroites et se déforment.

En tous cas, on n'arrive pas à la complète destruction du noyau, mais seulement à une diminution de la coloration ou à une chromatolyse incomplète.

Comme on doit considérer cette forme de dégénérescence comme de très récente date, on peut conclure que si nous n'avons pas, dans le foie observé, de très grosses anomalies, c'est que le processus observé a commencé depuis peu de temps.

La recherche des spirochètes (d'après Levaditi) a donné un résultat négatif.

OBSERVATION VII

(SÉVERIN et HEINRICHSBORFF.)

A. K..., femme d'un menuisier, âgée de 29 ans, atteinte d'un ictère intense, fut admise, le 21 septembre, à la Clinique médicale de notre Université.

D'après les *anamnestiques*, la mère mourut à l'âge de 65 ans d'une attaque d'apoplexie ; le père et neuf frères ou sœurs sont vivants et bien portants.

Maladies antérieures : à 6 ans, la scarlatine ; à 13, la rougeole ; à 19, rhumatisme articulaire aigu. Depuis ce temps-là, la malade souffre de palpitations.

Mariée depuis sept ans, elle a deux enfants bien portants (1904 et 1907). Pendant ses deux grossesses, elle souffrait beaucoup de vomissements ainsi que de l'enflure des jambes. Les couches n'eurent aucun incident, hormis une grippe peu après la seconde.

En août 1909, elle fut infectée de la syphilis par son mari. Elle n'observa pas de chancre, et son attention ne fut éveillée qu'à l'occasion d'une éruption rouge, tachetée et étendue à tout le corps. Le médecin ordonna de l'arsenic,

puis de l'iodure. L'éruption se montrait à nouveau en janvier 1910, plus intense au front.

Cure d'onguent mercuriel en *mai et juin 1910* (72 grammes en tout).

En septembre 1910 (syphilides du visage), deuxième cure avec 72 grammes d'onguent mercuriel.

Séjour à la Clinique des maladies cutanées du *30 novembre au 18 décembre 1910*.

Plaques muqueuses. Le Wassermann est positif.

Traitement :

1^{er} décembre 1910. — Salvarsan, 0,35 centigrammes, intra-veineux, qui occasionne une céphalée légère avec diarrhée.

4 décembre. — Les plaques muqueuses disparaissent.

6 décembre. — Deuxième injection, 0,60 centigrammes.

16 décembre. — Troisième injection, 0,40 centigrammes.

18 décembre. — Le Wassermann est négatif.

31 janvier 1911. — On pratique la quatrième injection intra-veineuse avec 0,60 centigr. de salvarsan.

Ensuite, on institue un traitement au mercure.

Du 13 mars au 2 mai 1911, huile grise.

Au 15 juin, Wassermann négatif.

A cette date, la malade a maigri ; on lui trouve des *lésions pulmonaires*. Elle sort pourtant de l'hôpital.

Le 10 septembre, la malade remarque que ses yeux *deviennent jaunes* ; puis, quelques jours après, tout le corps. Les urines sont foncées, les matières sont décolorées. L'ictère augmentant, la malade entre à l'hôpital le 21 septembre 1911.

A l'entrée à l'hôpital, le poids de la malade est de 60 kil. 5. Les muqueuses et la peau sont fortement colorées en jaune.

Sur le dos et la poitrine, acné vulgaire.

Aucune autre éruption. Pas de démangeaisons.

Réflexes pupillaires normaux, réflexes rotuliens aussi.

Sommet gauche submat et obscur, sans râles.

Cœur : souffle systolique à la pointe ; pouls légèrement irrégulier à 108.

Foie et rate non palpables.

Urines brun foncé, contenant de la bilirubine ; pas de sucre ; cylindres hyalins et granuleux.

A la radioscopie, on voit que *le foie est rétracté* et le sommet gauche obscur.

T° allant de 36,4 à 37,7.

Le 23 septembre, l'ictère augmente.

Le 25, dyspnée ; une ascite se forme et augmente.

Le 26, météorisme. On ponctionne l'ascite et on évacue 4 lit. 850 ; malgré la ponction, le foie n'est pas palpable.

Le 27, la T° est de 37,8 ; le pouls à 112, irrégulier ; la malade se cyanose.

Les sens s'affaiblissent ; il apparaît une paralysie faciale à gauche, un ptosis à droite.

Le soir, agitation, puis coma.

Le 28, la T° de la malade est de 34,4. Le pouls est à 100.

La malade meurt.

Autopsie (résumée). — Atrophie jaune chronique du foie. Hydrothorax, reins ictériques, cœur de volume moyen. Dans l'abdomen, 2 lit. 1/2 de liquide jaune. La rate est grosse et molle. Hémorragies intestinales nombreuses. Le foie est très petit et pèse 725 grammes.

L'arsenic dans le foie a été trouvé à l'état de faibles traces.

Dans le voisinage du ligament falciforme et sur la partie antérieure des lobes droit et gauche, on trouve des foyers de la grosseur des cerises, faisant saillie et teintés en jaune.

Le foie est mou et spongieux.

A la coupe, le lobe droit est d'aspect très différent du gauche. Ce dernier contient des foyers jaunes ou vert clair.

Le lobe droit montre dans la plus grande partie de sa coupe une absence complète de tissu hépatique normal. Il est formé d'un tissu gris rosé, très vasculaire, semblable à celui de la rate. Ça et là on trouve des restes de la substance du foie,

Les canaux biliaires sont libres ainsi que la veine porte. La vésicule biliaire est pleine d'un liquide vert clair.

L'aspect histologique est le même que dans l'observation précédente. Nombreux canaux excréteurs de nouvelle formation. Nombreux foyers de nécrose au voisinage de zones hémorragiques et qui sont contigus à des tissus nouvellement formés que l'on trouve jusqu'au centre du lobule.

Aucun spirochète n'est trouvé dans le foie.

L'auteur trouve que les lésions rencontrées sont tout à fait analogues à celles produites par l'arsenic minéral. Il distingue trois stades dans le processus entier de transformation : 1° commencement de la nécrose centrale ; 2° hémorragie centrale lobulaire ; la nécrose centrale se poursuit ; régénération périphérique ; 3° tissus de régénération pure. Dans la première observation, on voit les deux premiers stades ; dans la deuxième, on les trouve tous les trois.

Le nombre des ictères graves causés — à ce qu'estiment leurs auteurs — par la médication arsenicale d'Ehrlich est donc au nombre de sept, parmi lesquels un seul est dû au néo-salvarsan.

La valeur de ces cas est cependant inégale.

Pour pouvoir, de manière absolument certaine, rapporter la mort à un empoisonnement arsenical du foie dû au salvarsan, il faut que l'observation satisfasse aux points suivants :

1° Les symptômes morbides qui apparaissent après l'injection doivent cliniquement résulter de celle-ci, de telle sorte qu'une nette corrélation s'impose à tout esprit non prévenu. Toute autre cause que le salvarsan doit être cliniquement écartée ;

2° Le moment auquel remontent les changements anatomiques observés à l'autopsie doit correspondre exactement avec le début de l'emploi du salvarsan ;

3° Dans le cas où une *récente dégénérescence* des cellules est constatée, on doit alors trouver de l'arsenic dans les organes, et spécialement dans le foie. Cette présence de l'arsenic dans le foie diminue beaucoup avec le temps et, semble-t-il, peut même disparaître.

Seulement dans les cas où ces trois conditions sont réalisées, on a le droit de parler à coup sûr d'empoisonnement par le salvarsan.

A ce point de vue, les observations les plus certaines nous paraissent être celles de Hoffmann, de Rille (cas connu et admis d'Ehrlich), de Séverin et de M. Ch. Laurent. Mais le cas de Lane, où il y a une corrélation si nette entre la mort avec ictère et l'emploi du moyen, paraît bien certain aussi, bien que d'une certitude uniquement clinique, puisqu'il manqua d'autopsie vérificatrice.

Seuls, le cas de Hirsch (mort avec symptômes mêlés d'encéphalite et d'ictère) et le cas II de Séverin (intervalle de sept mois entre la dernière injection de salvarsan et les premiers symptômes de l'ictère) peuvent paraître discutables, bien que conservant, au point de vue accident hépatique, une grande apparence de probabilité.

Le petit nombre de ces ictères prête peu à une étude symptomatologique, d'autant plus que trois d'entre eux sont assez sobres de détails.

Les considérations étiologiques exposées à propos

des ictères bénins s'appliquent évidemment à eux aussi. Il est cependant à noter que, dans ces sept cas, l'attention, avant l'accident hépatique, était peu ou pas attirée du côté du foie. Le malade de Hoffmann était suspect de tuberculose, mais non pas d'une tuberculose évolutive. Un malade de Séverin était nettement tuberculeux ; le deuxième avait eu la fièvre typhoïde et une bronchite à vingt ans, ainsi que du rhumatisme articulaire aigu et une affection cardiaque non spécifiée.

Le malade de M. Ch. Laurent était quelque peu alcoolique. Dans quatre cas, aucun antécédent n'est mentionné.

Au point de vue de la date d'éclosion de l'accident hépatique, celui-ci est survenu dans le cas de Lane un jour après, et dans le cas de Séverin deux jours après l'injection. Ces cas sans délai sont les plus frappants, car la corrélation est plus directe et plus évidente. Pour les autres cas, il y a eu une véritable incubation des accidents, qui a été de vingt-huit jours (M. Ch. Laurent), de trente-huit jours (Hoffmann), de deux mois (Rille), de deux mois et demi (Hirsch), de huit mois (Séverin, cas II). Déjà, dans l'ictère catarrhal, plus grave que le subictère, on a vu des incubations de quinze jours. Sans doute, pendant ce délai, les lésions toxiques se préparent à bas bruit, au lieu d'inhiber brutalement et soudainement les fonctions hépatiques.

Chose remarquable : les lésions syphilitiques, quand l'ictère s'est déclaré après un si long délai, s'étaient le plus souvent nettement améliorées.

Dans deux cas sur sept, l'ictère a succédé à une seule injection de salvarsan. Pour les autres cas, il est survenu après la deuxième ou la troisième. Quant aux doses, elles ont varié entre 0,40 à 0,70 centigrammes en moyenne.

Dans la symptomatologie de ces sept cas, il n'y a de communs que l'ictère, les phénomènes nerveux et le coma qui ont précédé l'issue fatale.

L'ictère, simplement jaune, a été dans un cas (Lane) très foncé ; il était accompagné des symptômes ordinaires à un ictère hépatique : urines bilieuses, fèces décolorées, prurit et bradycardie. La température, plutôt hypothermique, s'élève à 39° et au-dessus à la période terminale.

L'ictère grave a duré plus ou moins longtemps, avec un état général de plus en plus atteint, avant de se terminer finalement par un coma de deux ou trois jours avec délire tranquille et mort.

Mais quant au troisième terme qui, s'ajoutant à l'ictère et à l'état nerveux et infectieux grave, constitue le trépied classique de l'ictère grave, c'est-à-dire les hémorragies, elles se sont montrées assez effacées. Des épistaxis profuses dans les cas de Rille et de M. Ch. Laurent, un flux hémorroïdaire abondant dans un cas de Séverin, à cela se sont bornées leurs manifestations.

Mais si les symptômes terminaux ont été assez uniformes, le mode d'évolution et la durée ont différencié. Il y a eu le *mode suraigu*. Ainsi le cas de Lane : sans tare hépatique qui attire l'attention, le malade (guéri par le mercure d'une première poussée syphi-

litique) est pris, le jour même de la première injection de salvarsan (0,70), de collapsus avec vomissement, véritable tableau d'empoisonnement, suivi deux jours après par l'ictère et le coma.

Le cas de Hirsch est également du type aigu et sans prodrome : mais ici l'ictère s'associe à des convulsions.

L'évolution est encore aiguë, mais précédée de prodromes dans le cas de M. Ch. Laurent : dix jours d'abattement profond précèdent l'ictère, mortel en trois jours.

Enfin, l'évolution peut être subaiguë.

Ainsi, le premier cas de Séverin, où l'ictère (survenu le lendemain de la troisième injection) entraîne la mort en vingt-trois jours. C'est seulement dans ces cas moins rapides que le foie lésé développe tous ses symptômes morbides : l'ictère, les démangeaisons, le pouls ralenti et hypotendu, les urines bilieuses contenant un peu d'albumine et des cylindres (hyalins, granuleux et épithéliaux), l'abdomen ballonné *avec un foie qui diminue de jour en jour*, les fèces décolorées.

La température du malade est hypothermique et l'état général de plus en plus alarmant. Le sang n'a eu aucun caractère hémolytique (Séverin). La rate est peu augmentée. Puis on aboutit au syndrome terminal : état infectieux, tachycardie, température élevée (39°, 39°5), oligurie, délire tranquille ou parfois agité, coma et mort.

Il y a eu des cas subchroniques (Hoffmann, Séverin) où l'évolution est plus longue encore et qui

paraissent bénins au début : ce sont des « ictères aggravés ». Ainsi commence notamment le cas de Hoffmann, diagnostiqué ictère catarrhal pendant plusieurs jours.

Tels sont les aspects qu'a pu prendre l'ictère arsenical du salvarsan. Les cinq cas qui ont donné lieu à des autopsies ont montré, tous, les mêmes lésions : atrophie du foie avec dégénérescence des cellules, stéatose, tous caractères constatés dès longtemps dans les foies intoxiqués par l'arsenic minéral.

CHAPITRE VI

Hépatotropisme expérimental du Salvarsan et de ses dérivés

Quand un toxique quelconque est introduit dans un organisme, l'organe le plus exposé à être lésé sera celui où le toxique se sera localisé électivement. Or les recherches de nombreux auteurs permettent de conclure que le salvarsan est nettement hépatotrope, comme il est en général de règle pour toute préparation arsenicale.

Un organisme sain contient de l'arsenic, contrairement à l'opinion émise par Orfila à l'occasion du procès Lafarge ; ceci a été prouvé en 1899 par M. Armand Gautier, grâce à une meilleure technique ; mais cet auteur n'avait pas alors trouvé dans les viscères, et notamment dans le foie, la moindre trace d'arsenic. M. Gabriel Bertrand, en 1902, per-

fectionnant la technique de M. Armand Gautier, montra qu'aucun viscère ou organe n'en est dépourvu. Mais le foie n'a pas, à ce sujet, de prédominance spéciale. C'est dans le cas d'une anormale introduction d'arsenic dans le corps que le foie exerce ses fonctions d'arrêt. On l'a noté dès longtemps, en cas d'empoisonnement aigu, le foie fournit un anneau d'arsenic particulièrement marqué. Des dosages plus précis ont été faits par MM. Ch. Blarez, G. Denigès et L. Barthe (*Bulletin des Travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, novembre 1912), et par M. A. Gascard (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, avril 1913).

Ce dernier étudie un empoisonnement aigu et un empoisonnement subaigu. Dans une analyse ayant trait à un empoisonnement aigu de trois personnes par 3 grammes d'anhydride arsénieux, avec mort en vingt-deux heures, M. A. Gascard a trouvé :

		En arsenic	Ce qui fait pour 1 kg. d'organe, en arsenic
		—	—
(Pour 65 gr.)	Estomac.....	14 milligr. 6	35 milligr.
300	Intestin grêle ..	67 —	298 —
640	Foie.....	28 —	56 —
120	Reins	1 — 6	2 — 6
300	Cerveau.....	0 — 03	0 — 10

Après les voies digestives qui, naturellement, contiennent la majeure partie du toxique, le foie est l'organe qui en contient le plus, énormément plus que le rein et le cerveau.

Dans un cas subaigu, cette prédominance du foie diminue, mais est loin de disparaître : le foie conte-

nait 10 milligrammes 8 d'arsenic, contre 2 milligrammes aux reins et 5 milligrammes 4 au cerveau.

Dans le cas de l'injection de salvarsan, de multiples recherches ont été faites sur la localisation de l'arsenic. D'après Fischer, Hope et Ullmann, c'est le foie qui, de tous les organes, en contient le plus ; ensuite viennent le rein, la moelle osseuse, la rate et le névraxe.

Stümpke et Siegfried ont montré que chez l'animal, pendant quelques jours après l'injection, le foie renferme des quantités importantes d'arsenic et des quantités infinitésimales pendant des semaines et des mois. Rille a trouvé des proportions très notables dans le foie, chez l'homme, soixante-quatre jours après l'injection de salvarsan. D'autres encore.

Mais les recherches françaises à ce sujet, pour être moins nombreuses, sont plus précises. A. Mouneyrat, dans une étude expérimentale sur les arsénos-thérapeutiques, dit avoir trouvé l'arsenic en assez grande quantité dans le foie, mais il conclut à un neurotropisme prédominant.

Lantenais a recherché l'arsenic dans les viscères d'une personne salvarsanisée à 10 heures et morte le même jour à 5 heures : le foie pèse 1.820 grammes et contient 0 gr. 0227 d'arsenic, la rate pèse 300 grammes et contient 0 gr. 003 d'arsenic.

Jeanselme, Vernes, Raoul Bertrand et Marcel Bloch ont fait une étude assez approfondie de la question.

Ils citent trois observations, avec analyses des viscères et du névraxe, et une expérience chez la

chèvre. Cet animal, du 26 août au 16 septembre, a reçu sept salvarsan de 30 à 40 centigrammes. Elle est morte le 14 janvier d'affection inconnue, quatre mois après la dernière injection. Les résultats de l'analyse ont été les suivants :

		Arsenic	Arsenic pour 100 gr. de matières
		—	—
Foie.....	560 gr.	1 milligr. 68	0 millig. 3
Bulbe et pont.....	120 gr.	0 — 07	0 — 1
Reins.....	120 gr.	0 — 06	0 — 05
Cerveau et cervelet...	110 gr.	1 — 022	0 — 02
Rate.....	62 gr.	0 — 01	0 — 016
Cœur.....	500 gr.	0 — 05	0 — 01
Moelle.....	60 gr.	0 — 03	0 — 005

Le foie en contenait donc le plus.

OBSERVATION I

(M. JEANSELME.)

W... (Germaine), 29 ans, deux injections, 0,50 et 0,40 centigr. en *septembre et août*. *Pneumonie* et mort le 16 mai, *neuf mois après*.

Les organes contenaient, pour 100 grammes d'organe (en milligrammes) :

Rate.....	0,096
Moelle.....	0,083
Cerveau.....	0,05
Poumons	0,025
Cœur.....	0,006
<i>Foie</i>	0,005
Reins.....	0,005

L'arsenic, en raison de la date éloignée de l'injection, prédomine dans les centres nerveux et non plus dans le foie.

OBSERVATION II

(M. JEANSELME.)

B... (Clémentine), 22 ans.

Troubles de méningite aiguë.

Trois injections sont faites :

Le 3 mai, 0,20 centigr. ; *le 6*, 0,40 ; *le 10*, 0,40.*Autopsie le 12, deux jours après la dernière injection :*

Pour 100 grammes d'organe (en milligrammes) :

Rate.....	0,75
Moelle.....	0,015
Cerveau	0,01
Poumons	0,156
Cœur.....	0,005
Foie.....	0,025
Reins.....	0

Après la rate et les poumons, c'est le foie qui contient le plus d'arsenic.

M. Jeanselme conclut en disant que la localisation de l'arsenic dans tel ou tel organe dépend surtout des lésions antérieures des organes.

MM. Morel, G. Mouriquand et Policard, de Lyon, dans des recherches poursuivies depuis deux ou trois ans, se sont également préoccupés de déterminer le tropisme de l'arséno-benzol.

Injectant le produit à des rats, ils ont recherché à la fois les lésions cytologiques produites dans les organes et la répartition quantitative de l'arsenic dans les organes, particulièrement le foie et le rein.

Ils pratiquent une injection intra-musculaire de 0,10 centigrammes de 606 à trois rats. Un rat est sacrifié après deux heures ; deux rats crèvent en huit heures. Pour l'analyse de l'arsenic, ils suivent la technique d'Armand Gautier modifiée par Gabriel Bertrand : après destruction des matières organiques par les acides nitrique et sulfurique exempts d'arsenic, la sulfuration est faite avec du bisulfite et de l'hydrogène sulfuré ne contenant pas la moindre trace d'arsenic.

L'appareil de Marsh, monté suivant les indications de Gabriel Bertrand, fonctionne avec du zinc platiné et des acides purs, avec un tube en verre infusible de 1 $\frac{m}{m}$ de diamètre intérieurement chauffé sur une longueur de 45 centimètres et muni d'un réfrigérant Bertrand. La quantité d'arsenic contenue dans chaque anneau est appréciée par comparaison avec une échelle établie suivant les indications d'Armand Gautier.

L'emploi de tous les réactifs mis en œuvre n'introduit pas 1 millième de milligramme d'arsenic, et la technique suivie décèle un millième de milligramme.

Les résultats du dosage ont été les suivants :

Rat 1 :	{	Foie frais :	5 gr. 2	As. :	0 mgr. 40	As. ‰ :	0 mgr. 85
		Reins frais :	2 gr. 1	As. :	0 mgr. 006	As. ‰ :	0 mgr. 29
Rat 2 :	{	Foie frais :	6 gr.	As. :	0 mgr. 006	As. ‰ :	1 mgr.
		Reins frais :	2 gr. 1	As. :	0 mgr. 006	As. ‰ :	0 mgr. 29

Il ressort, pour ces auteurs, que, dans l'action du 606 sur l'organisme, les produits arsenicaux se localisent beaucoup plus dans le foie que dans le rein.

« C'est un agent fortement hépatotrope et faiblement néphrotrope », disent-ils, et leurs recherches cytologiques des lésions produites amènent à la même conclusion. Une autre conclusion se dégage des diverses recherches, c'est que, étant donné la quantité introduite dans l'organisme sous forme de salvarsan, la quantité d'arsenic accumulée dans les viscères est infime, et cependant, comme nous le verrons cliniquement et expérimentalement, elle peut suffire à y provoquer des lésions. La même remarque avait été faite dans le cas d'intoxications minérales où l'arsenic n'est pas masqué.

Cette accumulation dans les viscères sera évidemment favorisée par les lésions antérieures qui joueront un rôle d'appel, particulièrement dans les cas où, les reins remplissant mal leur rôle d'élimination, le salvarsan sera en rétention prolongée.

Mais, même dans un organisme sain dans lequel on met en circulation un toxique arsenical, nous croyons que, en cas de rétention de ce toxique, celui-ci se localise de préférence dans le foie, ainsi qu'on peut le prévoir *à priori* sachant le rôle du foie dans la fixation et la neutralisation des poisons. Expérimentalement, MM. Morel et Mouriquand ont constaté les faits suivants qu'ils ont exposés à la Société médicale des hôpitaux de Paris, en mars 1914.

Ils ont enregistré deux catégories de réactions chez les animaux auxquels ils ont injecté le salvarsan.

Quand les animaux supportaient bien l'injection, alors l'élimination urinaire de l'arsenic était rapide

et intense ; et la recherche de l'arsenic dans les viscères, trois ou quatre jours après, montre l'absence habituelle d'organotropisme.

Dans d'autres cas, moins nombreux, où les animaux succombent rapidement, l'urine ne contient pas d'arsenic et la rétention est pour ainsi dire totale. *L'hépatotropisme est alors prédominant et le neurotropisme est habituellement nul.*

Les recherches sur les *lésions produites expérimentalement*, par l'injection du salvarsan, sur le foie et les autres viscères, sont relativement peu nombreuses. Nous citerons celles de M. Gaucher, de Tommasi, de Chirogoroff; de MM. Morel, G. Mouriquand et Policard.

M. Gaucher, dès le début de la médication, montra expérimentalement la fréquence des lésions congestives au niveau des principaux viscères, mais en employant des doses supérieures aux doses thérapeutiques. Ces lésions ont été retrouvées dans beaucoup d'autopsies. Les organes les plus atteints sont le foie d'abord, les reins ensuite.

Cette sorte d'action hémorragique (Ravaut) ou, tout au moins, vaso-dilatatrice, est partagée avec les autres sels arsenicaux, ce qui, fait remarquer M. Jeanselme, empêche d'attribuer les lésions de congestion uniquement à la réaction de Herxheimer.

Tommasi, en 1912, recherche les lésions histologiques produites expérimentalement avec des doses inférieures à la dose toxique, évaluée par Ehrlich à 0,10 centigrammes au moins par kilogramme d'animal. A un lapin de 1 k. 500, il injecte dans la veine de

l'oreille 1 à 2 centigrammes d'arséno-benzol. Il n'en résulte rien de fâcheux, aucun symptôme.

Après un mois, il fait une injection intra-musculaire de 0,10 centigrammes. Le lapin augmente d'appétit, engraisse pendant vingt jours, après quoi, il commence à décliner, manger peu, maigrir et meurt dans le marasme. Un deuxième lapin subit semblable sort. A l'autopsie, on voit qu'aucune maladie ne doit être accusée :

Rien au cœur. Le foie est augmenté, de couleur rouge sombre, très hyperémié (veines et capillaires dilatées) et il offre quelques altérations parenchymateuses, des cellules en tuméfaction trouble et quelques-unes en complète désintégration. Après préparation et fixation au Flemming, on voit dans les cellules des gouttelettes graisseuses de grandeur variable. Ces gouttes sont distribuées homogènement au dedans et au dehors des cellules, et ce fait, ainsi que la variété de grosseur des gouttes elles-mêmes, fait penser davantage à une infiltration qu'à une dégénérescence. Mais, pour Tommasi, les plus graves lésions sont aux reins, où il y a une néphrite dégénérative. Il trouve de l'arsenic tant dans le foie que dans le rein.

Chirogoroff, pour étudier le pouvoir organotrope du 606, d'après les lésions produites dans les organes, injecte des chiens, lapins et souris. Aux lapins et aux chiens, il injecte 3 à 10 centigrammes par kilog d'animal (dose inférieure à la dose toxique, mais bien supérieure aux doses thérapeutiques), soit sous la peau, soit dans les muscles ; aux souris, 0 gr. 00002 à 0 gr. 00050 centimilligrammes.

Les animaux sacrifiés au bout d'un temps variant de quelques jours à un mois, l'auteur recherche la teneur en graisse des tissus, par coloration à l'aide du Scharlach-Rot. A la suite des injections, apparaît souvent de la dégénérescence graisseuse des organes et surtout du foie, mais inconstante et variable, ce qui, pour l'auteur, tiendrait aux variations de la résistance individuelle.

Pour MM. Morel, G. Mouriquand et Policard, l'arséno-benzol produit expérimentalement des lésions viscérales qui témoignent d'un hépatotropisme non douteux, à l'examen cytologique. Après fixation au Tellyesniczkg, au bichromate formol de Regaud et coloration à l'hématoxyline ferrique, le résultat de l'examen a été la constatation de lésions non douteuses au foie, alors que les reins sont restés totalement indemnes. Ils ont constaté dans le foie, comme lésion cytologique, une transformation vacuolaire des cellules, avec modification des mitochondries qui sont devenues poussiéreuses et diffuses.

Ullmann (Société de médecine de Vienne, 22 mars 1914) trouve, après l'injection intra-veineuse, des lésions hépatiques et en outre quelques altérations rénales. En somme, on peut dire que cliniquement et expérimentalement le salvarsan peut produire sur le foie les lésions connues dès longtemps que provoque l'arsenic minéral. Cet état graisseux du foie, qui frappa tant Orfila, pour la première fois, à l'autopsie de Soufflard ; ces congestions et suffusions hémorragiques avec dégénérescence macroscopique

et cytologique stéatosique des viscères (étudiées expérimentalement il y a plus de quarante ans par Saïkowski et Lolliot), tout cela a pu être retrouvé à l'autopsie des ictères salvarsaniques mortels. Il y a analogies d'effet pour tous les composés arsenicaux.

Pour tous (sauf l'hydrogène arsénié) l'ictère est rare — rare l'ictère bénin, plus encore l'ictère grave —, mais pour tous il peut exister et a été observé.

Expérimentalement, nous croyons démontré l'hépatotropisme du salvarsan, qui a provoqué dans les foies où il s'est localisé électivement les lésions cytologiques ordinaires.

La stéatose arsenicale, et l'ictère qui parfois trahit l'atteinte du foie, est aidée par les troubles de l'hématose. Rabuteau, expérimentalement, montra que non seulement l'hydrogène arsénié mais encore un composé arsenical quelconque réduit l'hémoglobine et la détruit. Un effet identique, quoique bien moindre, appartient au néo-salvarsan. Il résulte des expériences de M. Dalimier que si le salvarsan paraît dépourvu in-vitro et in-vivo de toute action hémolytique, il n'en est pas de même avec le néo-salvarsan.

Celui-ci hémolyse le sang et réduit l'hémoglobine, constamment in-vitro ; in-vivo, chez un sujet normal, la réduction de l'hémoglobine ne se produit pas et l'hémolyse est très fugace. Cependant, chez les malades à fragilité globulaire, ce phénomène peut peut-être expliquer ou favoriser quelques-uns des subictères du néo-salvarsan.

M. Dalimier attribue ce léger pouvoir à un groupe sulfoxyle de sa constitution chimique.

CHAPITRE VII

Tous les Ictères d'après le Salvarsan sont-ils dus au Salvarsan ?

Il est évident qu'il faut admettre, pour rares qu'elles soient, la possibilité de coïncidences, soit d'ictère catarrhal (qu'il est impossible de distinguer), soit d'un ictère syphilitique. Pour cette dernière coïncidence, elle a été observée par M. Milian, d'après sa communication du 2 juillet dernier à la Société de Dermatologie, et peut-être par M. Laurent.

Mais sa communication n'ayant pas encore été publiée dans le *Bulletin de la Société*, nous n'en connaissons que le résumé. Cet auteur, qui, le premier en France, a observé et décrit l'ictère arsenical du salvarsan, dit avoir étudié cinq cas d'ictère typique avec réaction de Gmelin, décolorations des fèces, inappétence, observés à la suite du salvarsan, et qu'il

croit, non d'origine toxique arsenicale, mais syphilitique. Les raisons qu'il apporte sont les suivantes : leur début s'est fait huit à dix semaines après le dernier 606 (époque des neuro-récidives), ils se sont accompagnés d'autres accidents syphilitiques (54 %) ; le Wassermann est souvent positif (72 %). Enfin, le traitement spécifique (As. ou Hg.) a fait disparaître l'ictère après recrudescence passagère, le deuxième ou troisième jour qui suit l'injection de 606. Cette dernière raison seule est celle qui frappe le plus.

Nous croyons à la possibilité de telles coïncidences, mais, en pratique, nous pensons qu'il vaut mieux ne pas en tenir compte plutôt que de s'exposer à provoquer de nouveaux et plus graves accidents.

Il vaut mieux adopter la conduite de M. Queyrat qui, à la même séance, parlant des fréquents subictères après 606, dit que « ce sont là des malades intolérants au 606 et chez lesquels il ne faut pas recommencer ».

Il vaut mieux, chez un intolérant, se borner au traitement mercuriel ; au surplus, rappelons que dans un cas de M. Laurent (Observation I, chap. IV) l'ictère, assez grave, est survenu alors que le malade avait eu onze injections de 914 au de Galy, et ce serait refuser à ces médicaments toute valeur thérapeutique préventive que de croire à l'éclosion d'accidents syphilitiques après pareil traitement. Il est rare d'observer des récidives cutanées après un traitement pareil ; pourquoi vouloir rattacher à la syphilis les accidents hépatiques ? La raison se déclare plus satisfaite de l'hypothèse intoxication, car elle

a une double série d'arguments : c'est la possibilité des intoxications arsenicales, et ensuite les autopsies des ictères graves, où les lésions du foie ressemblaient à s'y méprendre à celles observées dans les intoxications arsenicales minérales.

Et avant la période de la thérapeutique arsenicale de la syphilis, les ictères graves demeuraient beaucoup plus rares, quoique leur existence soit prouvée. En 1906, vingt-cinq cas seulement étaient publiés ; aujourd'hui et depuis 1911 nous apportons, recueillies dans la littérature médicale, sept observations d'ictère grave.

CONCLUSIONS

I. — Les accidents causés par l'arsénothérapie (salvarsan ou néo-salvarsan) peuvent porter sur la glande hépatique. Ils sont relativement rares, si l'on considère que des statistiques portant sur près de 12.000 injections (M. le professeur Nicolas) n'enregistrent aucun.

II. — Ces accidents hépatiques peuvent se manifester le plus souvent par des ictères bénins, quelquefois par des hépatites graves et rarement par le véritable ictère grave suivi de mort.

III. — Ces ictères sont dus à une véritable intoxication arsenicale. Leur existence ne fait que confirmer les anciennes données de toxicologie arsenicale et aussi les recherches de MM. Morel et Mouriquand sur l'hépatotropisme du salvarsan et de ses dérivés.

IV. — Les lésions chroniques du foie, et spécialement l'alcoolisme, semblent avoir une influence particulière sur le développement de ces accidents.

V. — La thérapeutique des ictères bénins est celle des ictères infectieux : régime lacté, lavements froids, etc.

On a l'impression que ces accidents disparaissent presque spontanément. Dans les cas graves, la mort est fatale.

VI. — En pratique, il ne faut jamais faire d'injection de salvarsan sans être sûr que le filtre rénal fonctionne bien et que la glande hépatique n'est pas lésée.

VII. — Le meilleur moyen pratique est de rechercher dans l'urine la présence des acides biliaires par la Réaction de Mathew Hay, qui semble être plus importante que celle de Gmelin.

VU :

Le Doyen,

HUGOUNENQ.

VU :

Le Président de la Thèse,

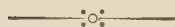
NICOLAS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 10 décembre 1914.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. JOUBIN.



INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- BURNASHOFF (A. V.). — On the Fates of salvarsan in the organism. — *Russk. Vrach.*, Pétrograd, 1912, p. 442-445.
- BURNIER. — Contre-indications du 606. — *Presse Médicale*, 1911.
- CHIROGOROFF (M.-I.). — Contribut. à l'étude du 606 sur les viscères. — *Archives des Sciences biologiques de Pétrograd*, 1913, XVII.
- COVISA (J.-S.). — Dos casos de ictericia post-salvarsanica. — *Rev. Cl. d. Madrid*, 1913, p. 460-463.
- DALIMIER. — Action du néo-salvarsan et du salvarsan sur l'hémoglobine du sang. — Académie des Sciences, séance du 24 février 1913.
- DEMANCHE. — Société de Biologie, 15 juin 1911. — Action antihémolytique de l'arséno-benzol.
- DUJARDIN. — Des ictères toxiques dus au néo-salvarsan. — *Journal médical de Bruxelles*, 12 avril 1914.
- EMERY. — L'ictère du salvarsan. — *Clinique*, n° 23, 6 juin 1913.
- FIESSINGER. — Les ictères toxiques (1 vol. de 172 pages). — Maloine, 1913.
- FRIEBOES. — Icterus nach salvarsan. — *Deutsch med. Woch*, 1913 (p. 1916).

- GASCARD. — Sur la répartition de l'arsenic minéral dans l'organisme dans le cas d'empoisonnement.
- HOFFMANN. — *Münch. med. Woch*, 1911, n° 33 (p. 1773-1774).
(Un cas d'ictère mortel dû au salvarsan.)
- HIRSCH. — *Münch. med. Woch*, n° 30, 1912.
- JEANSELME (E.) et TOURAINE. — Le salvarsan dans l'organisme. — *Gazette des Hôpitaux*, 12 déc. 1911 (p. 20).
- LANTENOIS. — *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, janvier 1912.
- JEANSELME, VERNE, BERTRAND (Raoul) et BLOCH (Marcel). — Des localisations de l'arsenic dans les viscères après injection d'arséno-benzol. — *Presse médicale*, 22 oct. 1913 (p. 857 et suivantes).
- KLAUSNER. — Ikterus nach salvarsan. — *Munch med. Woch*, 14 mars 1911 (p. 570).
- KOZOWA (S.) et MORI (K.). — Ueber ikterus nach salvarsan injektion. — *Internat. Beintr. Z. Path. V. Therap. d. Ernährungsstor, Stoffwechs-V. Verdanungs Krankh*, Berlin, 1912 (p. 198-206).
- LEREDDE. — Etudes sur le traitement et le séro-diagnostic de la syphilis. — Maloine, 1913.
- LANE (I.-J.-Ernest). — Discussion on recent developments in the recognition and treatment of syphilis. — *British medical Journal*, 23 sept. 1911 (p. 675, colonne I. — Observation d'ictère mortel dû au salvarsan).
- LÉVY-BING et DURÉUX. — Sur l'ictère du salvarsan (deux nouveaux cas). — *Annales des Maladies vénériennes*, janv. 1912 (p. 40-51).
- LUMIÈRE et CHEVROTIER. — Recherches expérimentales : l'association mercure et salvarsan n'a pas d'inconvénient, les toxicités ne s'ajoutent pas.
- MENTBERGER (M. V.). — *Evolution et état actuel du traitement arsenical de la Syphilis* (in-8°, 339 pages), Iéna, 1913.

- MILIAN. — L'ictère du salvarsan. — *Annales des Maladies vénériennes*, 10 oct. 1911 (p. 728-750). — Société française de Dermatologie et Syphiligraphie, 2 juillet 1914.
- MISKDJAN. — La mort par le salvarsan. — Thèse de Paris, 1912-1913.
- MAYER. — Salvarsan et hémolyse.
- MOREL (A.), MOURIQUAND (G.) et POLICARD (A.). — Le salvarsan, le foie et le rein. — *Lyon médical*, 1912 (p. 1340).
- MOREL (A.), MOURIQUAND (G.) et POLICARD (A.). — Recherches sur des agents chimiothérapiques. — Action du 606 à doses thérapeutiques sur le foie et les reins, et sur les principaux organes. — *Journal de Physiol. et de Pathol. génér.*, 1913 (p. 141-143).
- MOREL (A.), MOURIQUAND (G.) et POLICARD (A.). — Recherches expérimentales sur les agents chimiothérapiques ; action comparative du 606 et du sublimé à doses toxiques sur le foie et le rein. — *Journal de Physiol. et de Pathol. gén.*, 1912, XIV (p. 798-801).
- MOREL (A.), MOURIQUAND (G.) et POLICARD (A.). — Recherches expérimentales sur la mort attribuée au salvarsan. — Société médicale des Hôpitaux, Paris, 6 mars 1914.
- PINKUS. — Ictère bénin après le salvarsan. — *Med. Klin. Woch*, août 1910.
- RILLE. — *Münch med. Woch*, n° 11, 14 mars 1911 (un ictère mortel dû au salvarsan). — Même référence, août 1912.
- ROUVIÈRE (G.). — Sur l'hépatite consécutive aux injections d'arséno-benzol et de néo-arséno-benzol. — *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1913 (p. 462-467).
- RUHL (H. O.). — Concerning the histological changes in certain organs in a patient dying after salvarsan. Cleveland, *Medical Journal*, 1912 (p. 631-639).

- SANTESSON (G. G.). — On the toxicity of arsenical preparations, in particular 606. — *Hygiea*, Stokolm, 1912 (p. 886-895).
- SÉVERIN et HEINRICHSORFF. — Zur Frage der Leberveränderungen nach salvarsan. — Klinische chemischer Teil. — *Pathologisch-Anatomischer und kritischer Teil, Ztschr. f. Klin. med.*, Berlin, 1912 (p. 138-165).
- TOMMASI (L.). — Alcune ricerche experiment, sulle alterazioni locali e generali successive all'uso del salvarsan (606). — *Giornale ital. d. mal. ven. Milano*, 1912 (p. 425-439).
- ÜLLMANN. — Zur organotropie der salvarsan preparate. — *Wien Klin. Woch*, 1913 (p. 929 et 978). — Séance de la Société de Médecine de Vienne, du 22 mai 1914.
- WAELSCH. — *Med Klin. Woch*, août 1910.
- YEVDOKIMOFF (V. N.). — Altérations du sang dans le traitement de la syphilis par le 606. — *Russk. J. Kozhn. i Ven Boliezn*, Kharkoff, 1910 (p. 315-321).
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	9
CHAPITRE I. — Ictères bénins	15
CHAPITRE II. — Pathogénie	27
CHAPITRE III. — Observations : Ictères bénins.....	29
CHAPITRE IV. — Hépatites graves ou d'évolution prolongée dues au néo-salvarsan	50
CHAPITRE V. — Ictères graves suivis de mort.....	57
CHAPITRE VI. — Hépatotropisme expérimental du salvarsan et de ses dérivés	78
CHAPITRE VII. — Tous les ictères d'après le salvarsan sont-ils dus au salvarsan ?	89
CONCLUSIONS	93
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	95



